

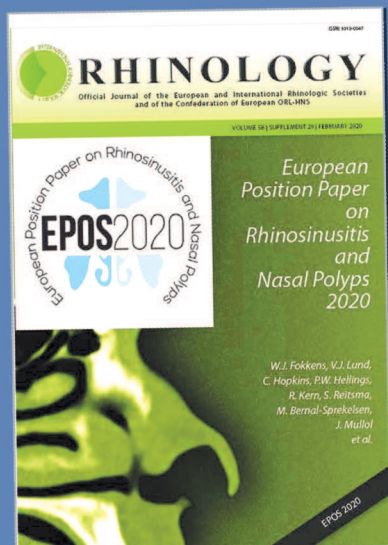


ЕВРОПЕЙСКИ КОНСЕНСУС ЗА
РИНОСИНУИТИ И НОСНА ПОЛИПОЗА

2020

EUROPEAN POSITION PAPER ON
RHINOSINUSITIS AND NASAL POLYPS





Европейски консенсус за Риносинуити и Носна полипоза 2020

Издание на Българско Ринологично Сдружение

ISBN 978-619-91274-2-1

Пловдив, 2021 г.

www.bulgarianrhinologicsociety.org

БЪЛГАРСКО РИНОЛОГИЧНО СДРУЖЕНИЕ



**ЕВРОПЕЙСКИ КОНСЕНСУС
ЗА РИНОСИНУИТИ
И НОСНА ПОЛИПОЗА 2020**

ISBN 978-619-91274-2-1

Пловдив, 2021 г.

Европейски консенсус за Риносинусити и Носна полипоза 2020

Авторски колектив:

Wytse J. Fokkens¹, Valerie J. Lund², Claire Hopkins³, Peter W. Hellings^{1,4,11}, Robert Kern⁵, Sietze Reitsma¹, Sanna Toppila-Salmi⁶, Manuel Bernal-Sprekelsen⁷, Joaquim Mullol⁸, Isam Alobid⁹, Wilma Terezinha Anselmo-Lima¹⁰, Claus Bachert^{11,12}, Fuad Baroody¹³, Christian von Buchwald¹⁴, Anders Cervin¹⁵, Noam Cohen¹⁶, Jannis Constantinidis¹⁷, Ludovic De Gabory¹⁸, Martin Desrosiers¹⁹, Zuzana Diamant^{20,21,22}, Richard G. Douglas²³, Philippe H. Gevaert²⁴, Anita Hafner²⁵, Richard J. Harvey²⁶, Guy F. Joos²⁷, Livije Kalogjera²⁸, Andrew Knill²⁹, Janwillem H. Kocks³⁰, Basile N. Landis³¹, Jacqueline Limpens³², Sarah Lebeer³³, Olga Lourenco³⁴, Paolo M. Matricardi³⁵, Cem Meco^{36, 37}, Liam O'Mahony³⁸, Carl M. Philpott^{39,40}, Dermot Ryan^{41,42}, Rodney Schlosser⁴³, Brent Senior⁴⁴, Timothy L. Smith⁴⁵, Thijs Teeling⁴⁶, Peter Valentin Tomazic⁴⁷, De Yun Wang⁴⁸, Dehui Wang⁴⁹, Luo Zhang⁵⁰, Adrian M. Agius⁵¹, Cecilia Ahlstrom-Emanuelsson⁵², Rashid Alabri⁵³, Silviu Albu⁵⁴, Saied Alhabash⁵⁵, Aleksandra Aleksic⁵⁶, Mohammad Aloulah⁵⁷, Mohannad Al-Qudah⁵⁸, Saad Alsaleh⁵⁹, Muaid Aziz Baban⁶⁰, Tomislav Baudoin⁶¹, Tijmen Balvers⁶², Paolo Battaglia⁶³, Juan David Bedoya⁶⁴, Achim Beule⁶⁵, Khaled M. Bofares⁶⁶, Itzhak Braverman⁶⁷, Eliza Brozek-Madry⁶⁸, Richard Byaruhanga⁶⁹, Claudio Callejas⁷⁰, Sean Carrie⁷¹, Lisa Caulley⁷², Desderius Chussi⁷³, Eugenio de Corso⁷⁴, Andre Coste⁷⁵, Usama El Hadi⁷⁶, Ahmed Elfarouk⁷⁷, Philippe H. Eloy⁷⁸, Shokrollah Farrokhi⁷⁹, Giovanni Felisati⁸⁰, Michel D. Ferrari⁶², Roman Fishchuk⁸¹, Jessica W Grayson⁸², Paulo M. Goncalves⁸³, Boris Grdnic⁸⁴, Velimir Grgic⁸⁵, Aneza W. Hamizan⁸⁵, Julio V. Heinichen⁸⁶, Salina Husain⁸⁷, Tang Ing Ping⁸⁸, Justinas Ivaska⁸⁹, Frodita Jakimovska⁹⁰, Ljiljana Jovancevic⁹¹, Emily Kakande⁹², Reda Kamel⁹³, Sergei Karpischenko⁹⁴, Harsha H. Kariyawasam⁹⁵, Hideyuki Kawauchi⁹⁶, Anette Kjeldsen⁹⁷, Ludger Klimek⁹⁸, Antoni Krzeski⁹⁹, Gabriela Kopacheva Barsova¹⁰⁰, Sung Wam Kim¹⁰¹, Devyani Lal¹⁰², Jose J. Letort¹⁰³, Andrey Lopatin¹⁰⁴, Abdelhak Mahdjoubi¹⁰⁵, Alireza Mesbahi¹⁰⁶, Jane Netkovski¹⁰⁷, Dieudonne Nyenbue Tshipukane¹⁰⁸, Andres Obando-Valverde¹⁰⁹, Mitsuhiro Okano¹¹⁰, Metin Onerci¹¹¹, Yew Kwang Ong¹¹², Richard Orlandi¹¹³, Nobuyoshi Otori¹¹⁴, Kheir Ouenoughy¹¹⁵, Muge Ozkan¹¹⁶, Aleksandar Peric¹¹⁷, Jan Plzak¹¹⁸, Emmanuel Prokopakis¹¹⁹, Nerayanan Prepageran¹²⁰, Alkis Psaltis¹²¹, Benoit Pugin¹²², Marco Raftopoulos^{1,123}, Philippe Rombaux¹²⁴, Herbert Riechelmann¹²⁵, Semia Sahtout¹²⁶, Caius-Codrut Sarafoleanu¹²⁷, Kafui Searyoh¹²⁸, Chae-Seo Rhee¹²⁹, Jianbo Shi¹³⁰, Mahdi Shkoukani¹³¹, Arthur K. Shukuryan¹³², Marian Sicak¹³³, David Smyth¹³⁴, Kornkiat Snidvongs¹³⁵, Tanja Soklic Kosak¹³⁶, Par Stjarme¹³⁷, Budi Sutikno¹³⁸, Sverre Steinsvag¹³⁹, Pongsakorn Tantilipikorn¹⁴⁰, Sanguansak Thanaviratananich¹⁴¹, Thuy Tran¹⁴², Jure Urbancic¹⁴³, Arunas Valiulis¹⁴⁴, Carolina Vasquez de Aparicio¹⁴⁵, Dilyana Vicheva¹⁴⁶, Paula M. Virkkula¹⁴⁷, Gil Vicente¹⁴⁸, Richard Voegels¹⁴⁹, Martin Wagenmann¹⁵⁰, Retno S. Wardani¹⁵¹, Antje Welge-Lussen¹⁵², Ian Witterick¹⁵³, Erin Wright¹⁵⁴, Dmytro Zabolotniy¹⁵⁵, Bella Zsolt¹⁵⁶, Casper P. Zwetsloot¹⁵⁷

1. Department of Otorhinolaryngology, Amsterdam University Medical Centres, location AMC, Amsterdam, The Netherlands
2. Royal National Throat, Nose and Ear Hospital, UCLH, London, United Kingdom
3. Ear, Nose and Throat Department, Guys and St. Thomas' Hospital, London, United Kingdom
4. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University Hospitals Leuven, KU Leuven, Belgium
5. Department of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA
6. Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Hospital and University of Helsinki, Helsinki, Finland
7. Department Hospital Quironsalud, University of Valencia, Valencia, Spain
8. Rhinology Unit and Smell Clinic, ENT Department, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, CIBERES, Barcelona, Catalonia, Spain
9. Rhinology and Skull Base Unit, ENT Department, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute, Barcelona, Spain
10. Division of Otorhinolaryngology, Department of Ophthalmology, Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Ribeirao Preto Medical School-University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil
11. Upper Airways Research Laboratory and ENT Department, University Hospital Ghent, Ghent, Belgium
12. Division of ENT Diseases, CLINTEC, Karolinska Institute, University of Stockholm, Stockholm, Sweden
13. Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, The University of Chicago Medicine and the Comer Children's Hospital, Chicago, IL, USA
14. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery and Audiology, Rigshospitalet, Copenhagen University, Hospital, Copenhagen, Denmark
15. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Royal Brisbane and Women's Hospital; Faculty of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Australia
16. Department of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, Perelman School of Medicine at The University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA
17. 1st Department of ORL, Head and Neck Surgery, Aristotle University, AHEPA Hospital, Thessaloniki, Greece

18. Rhinology and Plastic Surgery Unit, Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery and Pediatric ENT Department, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Centre F-X Michelet, Bordeaux, France
19. Department of ORL-HNS, Université de Montréal, Montreal, Canada
20. Dept of Respiratory Medicine and Allergology, Skane University in Lund, Sweden
21. Research Director Respiratory & Allergy, at QPS-Netherlands, Groningen, Netherlands
22. Affiliate to Charles University, Dept of Respiratory Diseases, in Prague, Czech Republic
23. Department of Surgery, The University of Auckland, Auckland, New Zealand
24. Department of Otorhinolaryngology, Ghent University, Ghent, Belgium
25. University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry, Zagreb, Croatia
26. Rhinology and Skull Base Department, Applied Medical Research Centre, UNSW (Conjoint) and Macquarie University (Clinical), Sydney, Australia
27. Department of Respiratory Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium
28. ENT Department, Zagreb School of Medicine; University Hospital Center “Sestre milosrdnice”, Zagreb, Croatia
29. Patient representative, Opuscomms, London, United Kingdom
30. Department of Inhalation Medicine, Observational Pragmatic Research Institute, Singapore
31. Rhinology-Olfactology Unit, Otorhinolaryngology Department, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland
32. Medical Information Specialist, Medical Library, Amsterdam University Medical Centres, location AMC, Amsterdam, The Netherlands
33. Department of Bioscience Engineering, University of Antwerp, Antwerp, Belgium
34. FCS – UBI Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal
35. Department of Pediatric Pneumology and Immunology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
36. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Ankara University, Ankara, Turkey
37. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Salzburg Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria
38. Departments of Medicine and Microbiology, APC Microbiome Ireland, National University of Ireland, Cork, Ireland
39. Department of Medicine, Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, United Kingdom
40. ENT Department, James Paget University Hospital, Great Yarmouth, United Kingdom
41. Allergy and Respiratory Research Group, Usher Institute of Population Health Sciences and Informatics, University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom
42. Optimum Patient Care, Cambridgeshire, United Kingdom
43. Department of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery, Medical University of South Carolina, Charleston, USA
44. UNC Otorhinolaryngology / Head and Neck Surgery, Division of Rhinology, Allergy, and Endoscopic Skull Base Surgery and Department of Neurosurgery, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, USA
45. Division of Rhinology and Sinus/Skull Base Surgery, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, USA
46. Patient representative, Task Force Healthcare, WTC Den Haag, The Netherlands
47. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Medical University of Graz, Graz, Austria
48. Department of Otorhinolaryngology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore
49. Rhinology Division, ENT Department; Eye and ENT Hospital, Fudan University, Shanghai, China
50. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing TongRen Hospital, Beijing, China
51. Department of Medicine and Surgery in the University of Malta
52. ENT-Department, Lund University, Sweden
53. ENT Division, Surgery Department, College of Medicine and Health and Sciences, Sultan Qaboos University, Muscat, Oman
54. Department of Otorhinolaryngology, Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania
55. Department of ENT, Medcare UAE, Dubai
56. ENT Department, University Clinical Centre, University of Banja Luka, Bosnia and Herzegovina
57. ENT Department, King Saud University, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia
58. Department of Otorhinolaryngology, Jordan University of Science & Technology, Irbid, Jordan
59. Department of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, College of Medicine, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia
60. Department of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, University of Sulaimani, Sulaimayniha, Iraq
61. Dept. of ORL-HNS Sisters of Mercy University Medical Center, School of Medicine University of Zagreb, Croatia
62. Department of Neurology, Leiden University Medical Center (LUMC), LEiden, the Netherlands
63. Division of Otorhinolaryngology, Department of Biotechnology and Life Sciences, University of Insubria, Varese, Italy

64. Department of Otorhinolaryngology, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
65. Department of Otorhinolaryngology, University Clinic of Munster, Germany
66. Department of Otorhinolaryngology, Omar Al-Moukhtar University, Albyeda, Libya
67. Department of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, Hillel Yaffe Medical Center, Israel
68. Department of Otorhinolaryngology, Medical University of Warsaw, Poland
69. Department of ENT, Makerere University, Kampala, Uganda
70. Department of Otorhinolaryngology, Pontificia Catholic University, Santiago, Chile
71. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Newcastle University, United Kingdom
72. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Ottawa, Toronto, Canada
73. Department of Otorhinolaryngology, Kilimanjaro Christian Medical University College, Moshi, Tanzania
74. Department of Otorhinolaryngology , La Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy
75. ORL et Chirurgie Cervico-Faciale, Université Paris-Est Créteil (UPEC), France
76. Department of Otorhinolaryngology, American University of Beirut, Lebanon
77. Department of Otorhinolaryngology, Cairo University, Egypt
78. Department of ENT, CHU UCL Namur, Yvoir, Belgium
79. Department of Immunology and Allergy, The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center; The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran
80. Department of Head and Neck, University of Milan, Italy
81. Department of ENT- Organs Microsurgery, Central city clinical hospital of Ivano-Frankivsk city council, Ivano-Frankivsk, Ukraine
82. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Alabama Birmingham, USA
83. ENT Department, Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal
84. ENT Department, General Hospital, Pula, Pula, Croatia
85. Department of Otorhinolaryngology, University Kebangsaan, Kuala Lumpur, Malaysia
86. Department of ENT of Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay
87. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, National University of Malaysia, Kuala Lumpur, Malaysia
88. Department ORLHNS, University Malaysia Sarawak, Kuching, Malaysia
89. Clinic of Ear, Nose, Throat and Eye diseases, Vilnius University, Lithuania
90. ENT Department of Medical Faculty, St Cyril and Methodius University of Skopje, North Macedonia
91. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Clinical Centre of Vojvodina, University of Novi Sad, Serbia
92. Department of ENT Surgery, Mulago National Referral Hospital Kampala, Uganda
93. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Cairo University, Egypt
94. ENT Department, Director of Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat , Nose and Speech; Professor and Chairman of First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russia
95. Department of Allergy and Clinical Immunology, Royal National ENT Hospital, London, United Kingdom
96. Department of Otorhinolaryngology, Shimane University, Matsue, Shimane, Japan
97. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Southern Denmark, Odense, Denmark
98. Center of Rhinology and Allergy, Wiesbaden, Hesse, Germany
99. Department of Otorhinolaryngology, Warsaw Medical University, Warsaw, Poland
100. Department of Otorhinolaryngology, University If Medicine, st. Ciril and Methodius, Skopje, North Macedonia
101. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Kyung Hee University, Seoul, South Korea
102. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Mayo Clinic in Arizona, Phoenix, Arizona, USA
103. Department of Otorhinolaryngology, Pontificia Catholic University of Ecuador, Quito, Ecuador
104. Department of Otorhinolaryngology, Policlinic No.1- Senior ENT Consultant and Surgeon; President of Russian Rhinologic Society, Moscow, Russia
105. Clinique Mahabi, Setif, Algeria
106. Department of Facial Surgery, Khodadoust Hospital, Ordibehesht Hospital, Shiraz, Iran
107. Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, St. Cyril and Methodius, Skopje, Republic of North Macedonia
108. Department of Otorhinolaryngology, University of Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of Congo
109. Department of Otorhinolaryngology and Surgery, Hospital Mexico, University of Costa Rica, San Jose, Costa Rica
110. Department of Otorhinolaryngology, International University of Health and Welfare, Narita , Japan
111. Department of Otorhinolaryngology, Hacettepe, Ankara, Turkey
112. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Singapore, National University Hospital, Singapore

113. Department of Otorhinolaryngology, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA
114. Department of Otorhinolaryngology at The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan
115. Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Saad Dahleb Blida 1, Blida, Algeria
116. Department of Otorhinolaryngology, University of Health Sciences, Ankara City Hospital, Turkey
117. Department of Otorhinolaryngology, Military Medical Academy, Faculty of Medicine, University of Defense, Belgrade, Serbia
118. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic
119. Department of Otorhinolaryngology, University of Crete School of Medicine, Heraklion, Crete, Greece
120. Department of ENT, University Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia
121. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Adelaide, Adelaide, Australia
122. Department of Health Sciences and Technology, ETH Zürich, Switzerland
123. Royal Australian College of Surgeons, Trainee Representative (Australia)
124. Department of Otorhinolaryngology, University of Louvain, Brussels, Belgium
125. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University Hospital, Ulm, Baden-Wurttemberg, Germany
126. Faculty of Medicine of Tunis, Tunis El Manar University, Tunis, Tunisia
127. ENT&H NS Department, Santa Maria Hospital, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania
128. Surgery Ear, Nose and Throat Unit, School of Medicine and Dentistry, University of Ghana, Korle-Bu Teaching Hospital, Accra, Ghana
129. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Seoul, Seoul National University, Seoul, Korea
130. Department of Rhinology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, China
131. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Cleveland Clinic Abu Dhabi, United Arab Emirates
132. Department of Otorhinolaryngology, Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia
133. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Central Military Hospital, Slovakia, Slovak Health University Bratislava and Catholic University, Ruzomberok, Slovakia
134. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Royal College of Surgeons in Ireland and University College Cork, Waterford, Ireland
135. Department of Otorhinolaryngology, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand
136. University Medical Centre Ljubljana, Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery, University of Ljubljana, Faculty of Medicine, Ljubljana, Slovenia
137. Department of Otorhinolaryngology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
138. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Airlangga, Surabaya, Indonesia
139. Department of ORL, University of Bergen, Norway
140. Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand
141. Department of Otorhinolaryngology, University of Khonkaen, Khonkaen, Thailand
142. Department of ENT Hospital of Ho Chi Minh city, Faculty of medicine of Ho Chi Minh city Vietnam National University, Vietnam
143. Department of Otorhinolaryngology and cervicofacial surgery, UMC Ljubljana, University of Ljubljana, Medical Faculty, Ljubljana, Slovenia
144. Department of Children's diseases, Vilnius University Medical Faculty, Institute of Clinical Medicine, Vilnius, Lithuania
145. Department of Paediatric Surgery, National Hospital Benjamin Bloom, National University of El Salvador, San Salvador, El Salvador
146. Department of Otorhinolaryngology, Medical University Plovdiv, Bulgaria
147. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Helsinki, University Hospital, Helsinki, Finland
148. Department of Otolaryngology, St. Luke's Medical Centre, Quezon City, The Philippines
149. Department of Otorhinolaryngology, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil
150. Department of Otorhinolaryngology, Dusseldorf University Hospital, Dusseldorf, Germany
151. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, University of Indonesia, Jakarta, Indonesia
152. Department of Otorhinolaryngology, University Hospital Basel, University Basel, Switzerland
153. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Ottawa, Toronto, Canada
154. Department of Surgery, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada
155. State Institution of O.S. Kolomiychenko Institute of Otorhinolaryngology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine
156. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Szeged, Hungary
157. Department of Neurology, Dijklander Ziekenhuis, Purmerend, The Netherlands

**Превод и редакция на българското издание -
членове на БРС 2020**

Диляна Вичева	Атанас Влайков
Карен Джамбазов	Борис Духленски
Румен Бенчев	Георги Николов
Венцислав Цветков	Георги Мегданов
Тома Аврамов	Диана Радославова
Валентин Стоянов	Димче Марковски
Александър Вълков	Евгени Грозданов
Диана Попова	Иван Йорданов
Спиридон Тодоров	Иван Делчев
Димитър Пазарджиклиев	Ивайло Илиев
Георги Илиев	Йордан Благов
Дончо Дончев	Йордан Котов
Николай Сапунджиев	Катя Асенова
Петър Руев	Красимир Бозов
Константин Георгиев	Любомир Гаврилов
Светла Василева	Любомира Зеленска
Соня Върбанова	Марин Даракчиев
Стефан Стоянов	Мая Благоева
Христо Златанов	Надя Георгиева
Юлиян Рангачев	Огнян Лечев
Александрина Топалова	Стела Станчева
Ангел Божилов	Татяна Михова
Антоанета Бачовска	Христо Петров
Асен Асенов	Цветан Младенов

Европейски консенсус за Риносинуити и Носна полипоза 2020
Издател: Българско Ринологично Сдружение; 2021 г.
www.bulgarianrhinologicsociety.org

ОБРЪЩЕНИЕ

Многоуважаеми оториноларинголози на България,



Членовете на Българското Ринологично Сдружение с изключителната подкрепа и разрешение от Европейското Ринологично Сдружение преведоха и трансформираха спрямо своя клиничен български ринологичен опит, публикувания „Европейски консенсус за риносинуити и носна полипоза 2020“ в списание „Ринология“ през 2020 г., което представлява официален журнал на Европейските и международни ринологични общества, както и на Конфедерацията на Европейските ОРЛ-ХГШ.

Издавам личната си благодарност към: Wytse Fokkens, Valerie Lund, Claire Hopkins, Peter Hellings и всички останали международни автори, изследователи и учени за предоставената възможност на българските оториноларинголози да се просветят и да следват най-новите указания при диагностиката и лечението на риносинуитите.

Изразявам сърдечната си благодарност към борда и към всички членове на Българското Ринологично сдружение 2020 г., които се включиха с плам под формата на работни групи из различни краища на страната, за да обединят най-новите тенденции, концепции и подходи при заболяванията на околоносните кухини и носната полипоза. Тази монография е плод на неимоверен труд в името на прогреса на българската ринология.

Ние, членовете на Българското Ринологично Сдружение (www.bulgarian-rhinologicsociety.org) считаме, че настоящият настолен консенсус ще бъде полезен не само за оториноларинголозите в България, но и за общопрактикуващи лекари, педиатри, алерголози, имунолози и др. специалности.

Нека заедно да повишим качеството на живот у нашите пациенти, като следваме стратегиите и предизвикателствата за лечение на риносинуитите.

Проф. Д-р Дилиана Вичева
Председател на БРС

Европейски консенсус за Риносинуити и Носна полипоза 2020

1.1. Кратък обзор на EPOS 2020, базирайки се на български и световен ринологичен опит в практиката

Българският Национален Консенсус за лечение на Риносинуити и Носна полипоза 2020 година е създаден като продължение на досегашните консенсуси на Българското Ринологично сдружение. Това е Консенсус за диагностика и медикаментозно лечение на Острия Бактериален Риносинуит 2007 г. и Съвременни концепции за консервативното лечение на Хроничния Риносинуит 2012 г.

Настъпилите през годините промени в правилата за диагностика и лечение на острия и хроничния риносинуит, наложиха подготвянето и публикуване на нов такъв. В него вече са добавени и проблемите, които възникват в детска възраст. В нашия консенсус се базираме на Европейския за лечение на Риносинуитите 2020 година. Той е насочен към оториноларинголозите - ринолози, фармацевти, общопрактикуващи лекари, специалисти по здравни грижи и пациентите.

Българският Национален Консенсус за лечение на Риносинуитите и Носната полипоза 2020 година включва дефиниции, класификации, епидемиология, предразполагащи фактори, механизъм на възпалението, диференциална диагноза, единството на горните и долни дихателни пътища.

Заболяванията вече се разглеждат въз основа на анатомичния им особености като локализирани или дифузни.

1.2. Класификация, дефиниция и номенклатура

1.2.1. Въведение:

Риносинуитът е често срещано заболяване, което налага посещение при специалист и понякога води до загуба на трудоспособност. Причинителите на острия риносинуит в големия си процент са вируси, като заболяването е самоограничаващо се. При него рядко се достига до сериозни усложнения и дори смърт, но те не трябва да се изключват с лека ръка. *За съжаление той е и причина много често за ненужно изписване на антибиотична терапия, което е изключително важно в контекста на увеличаващата се в световен мащаб резистентност на микроорганизмите.*

Хроничният риносинуит представлява сериозен здравен проблем в световен мащаб, с наблюдавана заболеваемост на човешката популация от 5-15 %.

1.2.2. Клинична дефиниция на риносинюита

1.2.2.1. Дефиниция на риносинюита при възрастни пациенти:

Риносинюитът при възрастни пациенти е:

- възпаление на носа и околоносните кухини, характеризиращо се с два или повече симптома, един от които трябва да бъде носна обструкция (конгестия) или носна секреция;

± лицева болка/тежест;

± намаление/липса на обоняние;

- ендоскопски признаци на: носни полипи и/или гнойна секреция от среден носов ход; и/или оток /обструкция на лигавицата в средния носов ход, и/или

- КТ промени: промени на лигавицата в областта на остеомеаталния комплекс и/или околоносните кухини.

1.2.2.2. Дефиниция на риносинюита при деца:

Риносинюитът в детска възраст е:

- възпаление на носа и околоносните кухини, характеризиращо се с наличие на два или повече симптома, един от които би трябвало да бъде носна обструкция (конгестия) или носна секреция;

± лицева болка/тежест;

± кашлица;

и едно от двете:

- ендоскопски признаци на: носни полипи и/или; гнойна секреция от среден носов ход и/или оток /обструкция на лигавицата в средния носов ход, и/или - КТ промени: промени на лигавицата в областта на остеомеаталния комплекс и/или околоносните кухини.

1.2.2.3. Дефиниция за епидемиологични изследвания и общопрактикуващи лекари:

За епидемиологични изследвания и общопрактикуващи лекари, дефиницията се базира на симптоми обикновено без УНГ преглед или рентгенологично изследване. Това обаче може да даде неточна оценка на разпространението, поради припокриване на симптомите на заболяването с тези на алергичния и неалергичен ринит.

1.2.2.4. Остър риносинюит при възрастни:

Острият риносинюит при възрастни се дефинира като:

Внезапно начало на два или повече симптома, един от които би трябвало да бъде запушване на носа (обструкция) или носна секреция;

± лицева болка/тежест;

± намаление/липса на обоняние;

за <12 седмици с интервали без симптоми, ако проблемите са повтарящи се, с потвърждаване по телефона или чрез снемане на анамнеза.

1.2.2.5. Остър риносинусит при деца:

Острият риносинусит при деца се дефинира като:

Внезапно начало на два или повече симптома:

± запушване на носа (обструкция);

± неоцветена носна секреция;

± или кашлица /през деня или през нощта;

за <12 седмици с безсимптомни интервали, ако проблемите са повтарящи се, с потвърждаване по телефона или при снемане на анамнеза. Въпроси за алергични симптоми (кихане, водниста ринорея, дразнене и сърбеж в носа и с дразнене и сърбеж в очите) трябва да бъдат включени.

1.2.2.6. Рецидивиращ остър риносинусит:

Острият риносинусит може да се прояви еднократно или повече от един път за определена времева рамка. Протича на епизоди, като може да има пълно изчезване на симптомите между епизодите. Рецидивиращият остър риносинусит се характеризира с 4 или повече епизода през годината с интервали без симптоми.

1.2.2.7. Дефиниция на хроничен риносинусит при възрастни пациенти:

Хроничният риносинусит при възрастни пациенти с или без носна полипоза се дефинира като:

- възпаление, характеризиращо се с два или повече симптома, един от които би трябвало да бъде запушване на носа (обструкция/конгестия) или носна секреция;

± лицева болка/тежест;

± намаление/липса на обоняние;

за ≥12 седмици с потвърждаване по телефона или при снемане на анамнеза.

Въпроси за алергични симптоми (кихане, водниста ринорея, дразнене и сърбеж в носа и дразнене и сърбеж в очите) трябва да бъдат включени.

1.2.2.8. Дефиниция на хроничен риносинусит при деца:

Хроничният риносинусит при деца с или без носна полипоза се дефинира като:

- възпаление, характеризиращо се с два или повече симптома, един от които би трябвало да бъде запушване на носа (обструкция/конгестия) или носна секреция;

± лицева болка/тежест;

± намаление/липса на обоняние

за ≥12 седмици с потвърждаване по телефона или при снемане на анамнеза.

1.2.2.9. Дефиниция на трудно подаващ се на лечение риносинуит:

При пациент, който има персистиращи симптоми на риносинуит, независимо от правилно проведеното лечение (консервативно или хирургично) се приема, че се касае за трудно подаващ се на лечение риносинуит.

При болшинството от пациентите с хроничен риносинуит се постига контрол на заболяването, но при някои от тях независимо от прилагането на максимално възможното консервативно или хирургично лечение, оплакванията не се повлияват.

За пациенти с трудно подаващ се на лечение риносинуит се приемат тези, при които не се наблюдава желано ниво на терапевтичен контрол, въпреки адекватно проведената хирургична интервенция, локално приложение на кортикостероиди и до два курса на антибиотична терапия или системни кортикостероиди през последната година.

Няма промени на дефинициите в сравнение на EPOS2012 при дефинирането на тежестта или на остър спрямо хроничен риносинуит.

При острият риносинуит /ОРС/ терминът включва вирусен ОРС (настинка) и след вирусен ОРС.

В EPOS2007, терминът невирусен ОРС е променен за да покаже, че болшинството от случаите не са от бактериален произход.

Обаче, този термин може да доведе до объркване и по тази причина в EPOS2012 е прието да бъде променен в след вирусен ОРС, за да подчертае същия този феномен. Малък процент от пациентите със след вирусен ОРС могат да развият остър бактериален риносинуит (ОБРС).

Хроничният риносинуит може традиционно да се раздели на хроничен риносинуит с носна полипоза (ХРСсНП) и без носна полипоза (ХРСбНП.)

Като ХРСсНП се дефинира хроничен риносинуит с ендоскопски видими носни полипи, изхождащи от среден носов ход.

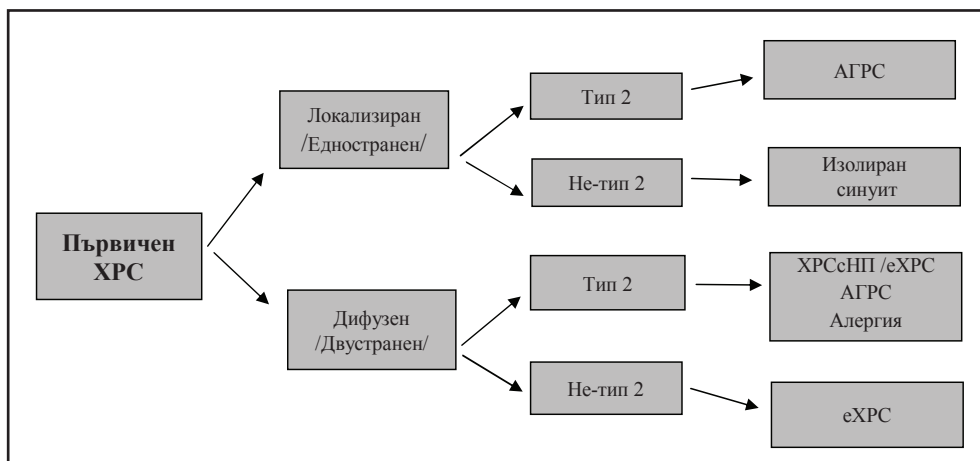
Като ХРСбНП се дефинира хроничен риносинуит без видими носни полипи в среден носов ход, при необходимост след апликация на деконгестант.

Тази дефиниция приема, че има разнообразие от заболявания при хроничния риносинуит (ХРС), които включват полипоидни промени на синусната лигавица и/или на средния носов ход, но изключвайки болестите с полипоидна изява, представени в носната кухина, за да се избегне припокриване. Още повече, трябва да сме напълно наясно, че ХРС е сложно заболяване, протичащо в няколко варианта и с различни патологични субстрати.

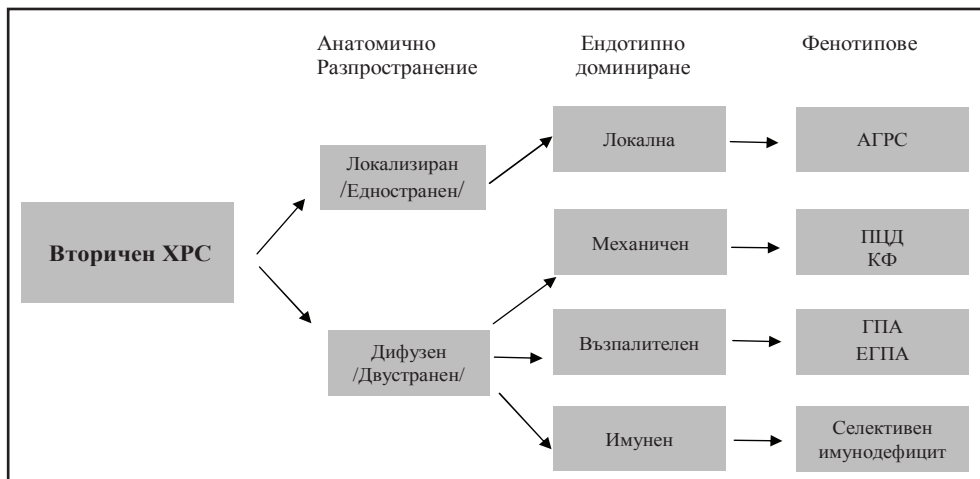
Фенотиповете не ни позволят напълно да вникнем в механизмите на клетъчно и молекулно ниво на ХРС, което има все по-голямо практическо приложение поради променливата връзка с придружаващите заболявания като астма и възприемчивостта на организма към различни терапии, включващи кортикостероиди, хирургични интервенции и биологични агенти.

По-доброто определяне на вида ендотип може да ни позволи да персонализираме терапията на пациентите, което пък може да бъде насочено срещу патологичния процес на съответния ендотип, даващо ни възможността да постигнем по ефективно лечение и по-добри резултати.

Фиг. 1.2.1. Класификация на първичен хроничен риносинусит (Grayson et al.)



Фиг. 1.2.2. Класификация на вторичен хроничен риносинусит (Grayson et al.)



1.2.3. Класификация на хроничния риносинусит:

Работната група на EPOS2020 е избрала да разглежда хроничния риносинусит като първичен и вторичен (Фиг.1.2.1 и 1.2.2) и да ги подразделя всяка от тях на локализирано и дифузно заболяване, основавайки се на анатомичното разпространение. При първичния хроничен риносинусит, заболяването се счита на базата на ендотипното доминиране като тип 2 или не тип 2.

Клинично локализиращият първичен хроничен риносинусит се подразделя на два фенотипа-алергичен гъбичен риносинусит (АГРС) и изолиран синусит.

При дифузния хроничен риносинусит, клинично проявените фенотипи са представени главно от еозинофилен хроничен риносинусит и не-еозинофилен хроничен риносинусит, диференцирани от хистологично количествено определяне на броя еозинофили на поле (10 или повече) според експертната група на EPOS.

Вторичният хроничен риносинуит също се разделя на локализиран и дифузен и на базата това се разглеждат четири категории, зависещи от локалните патологични промени, механичните, възпалителни и имунологични фактори.

След дискусиите относно приемането на термина: еозинофилен гъбичен риносинуит е постигнато съгласие, че алергичният гъбичен риносинуит трябва да бъде запазен като основен термин поради обичайната си употреба, като се признава, че не при всички случаи имаме доказателства за алергична реакция към гъбички, напр. евентуален скин прик тест и/или наличие на специфични IgE.

Фиг. 1.2.3. ЕПОС 2020: Оценка на клиничния контрол при ХРС (през последния месец)

	Королирано Всички изброени по-долу	Частично контролирано, с поне 1 проява	Неконтролирано, 3 или повече прояви
Носна обструкция	Липсва или не притеснява	През повечето дни на седмицата	През повечето дни на седмицата
Ринорея/ задно стичане на секрет	Слаба и слизеста	Гноевидна през повечето дни	Гноевидна през повечето дни
Лицева болка/ Напрежение	Липсва или не притеснява	През повечето дни на седмицата	През повечето дни на седмицата
Обоняние	Нормално или леко отслабено	Отслабено	Отслабено
Смущение на съня или умора	Липсва	На лице	На лице
Назална ендоскопия ако е възможно	Не- или почти непроменена лигавица	Променена лигавица	Променена лигавица
Лечение по спешност през последните 6 месеца	Няма нужда	Нужда от един курс	Симптомите персистират независимо от лечението

1.2.4. Други използвани термини при консенсуса, свързани с лечението.

От многото използвани термини относно достатъчността на медицинското лечение преди хирургическа намеса, „подходящата терапия“ е предпочитан вариант в EPOS2020. Другите решения са били преференциалното използване на термините „иригация“ или „изплакване“ при терапия с физиологичен разтвор. Особено внимание е обърнато на продължителността на антибиотичната терапия.

Експертната група на EPOS приема след съгласуване, че 4 седмици или по-малко е краткосрочна употреба, приемайки, че в общата практика продължителността е обичайно < 10 дена, а терапия > 4 седмици се приема за дългосрочна.

Целта на краткосрочната терапия е различна от дългосрочната, тъй като обикновено се дават краткотрайни курсове при сериозни остри бактериални инфекции, докато дългосрочните курсове се прилагат заради техните имуномодулиращи свойства.

Имуномодулацията обхваща всички терапевтични интервенции, целящи модифициране на имунния отговор и е предпочитан първостепенен термин в EPOS2020. Лечението на риносинуситите обхваща и използването на биологични агенти и макролиди.

По отношение на функционалната хирургия, тя включва възстановяването на физиологията на носа и околоносните кухини, като не мислим изключително да приложим ендоскопска синусна хирургия. Тя трябва да се изпълни при покриване на следните критерии:

- създаване на синусна кухина, която включва естествения остиум;
- позволяване на адекватна синусна вентилация;
- улесняване на мукоцилиарния клирънс;
- улесняване на прилагането на локална терапия.

В контраст, като „пълна ФЕСХ“ се дефинира с пълно отваряне на синусите, включващо предна и задна етмоидектомия, средни меатални антростомии, сфеноидектомия и Draft Па. Разширената ендоскопска хирургия се използва в същия контекст като „пълна“ (Draft III), но може да бъде разширена и извън границите на синусите - базата на черепа, орбитата, птеригопалатиналната и инфратемпоралните ямки.

В заключение, радикалността включва значимо отстраняване на възпалената/нефункционираща лигавица.

1.2.5. Контрол на заболяването:

В EPOS2020 се въвежда концепцията за контрол. Главната цел на всяко лечение, особено при хронично протичащите заболявания, е постигане и поддържане на клиничен контрол, което може да бъде дефинирано като състояние на заболяването при което пациентът няма симптоми или изневън на симптомите не влияят върху качеството му на живот.

През последното десетилетие няколко проучвания са били проведени правейки се опит да потвърдят предложеното измерване от EPOS2012 на контрол. Базирайки се на тези проучвания, експертната група на EPOS2020 приема, че предходните EPOS2012 критерии за контрол на заболяването може да надценят процента на неконтролираните пациенти.

За нуждите на изследването се препоръчва използването на визуално аналогова скала при всички симптоми: „не притесняващи“ могат да бъдат заместени с $VAS < 5$, а налични/нарушени от $VAS > 5$.

Освен това, трябва да сме сигурни, че симптомите са свързани с ХРС и са включени в таблицата по-горе.

Вземайки в предвид важността на концепцията за контрол на заболяването, от клинична както и от изследователска гледна точка, все още остава необходимостта от създаване на златен стандарт за оценка на контрола на заболяването.

1.2.6. Остро обостряне на хроничния риносинуит:

Острото обостряне на хроничния риносинуит се дефинира като влошаване на интензитета на симптомите с връщане към изходното ниво на интензитета на симптомите на ХРС, често след лечение с кортикостероиди и/или антибиотици. Разпространението варира в зависимост от пациентската карта, сезона и от това как е дефинирано обострянето.

Точната етиология на острото обостряне на хроничния риносинуит е все още неизяснена и е много вероятно да е многофакторна. Ролята на бактериалната инфекция е била в миналото надценена. Наблюдава се липса на идентифицирани патогени в дихателните пътища при болшинството от пациентите с екзацербация на процеса.

Възможно е, че тъй като при много от тези пациенти е приложена в миналото синусна хирургия, следоперативните промени в микробиома да създават нова микробна среда и съвсем други патогени да са налице. Микробната дисбиоза под формата на променен баланс на бактериалната флора, а не един патоген може да предизвика възпалителен отговор на гостоприемника.

Вирусните инфекции вероятно са по-честата причина за екзацербацията на ХРС. С постъпването на все повече доказателства, че риновирусните инфекции могат да послужат за отключване на еозинофилно възпаление, целесъобразно е да насочим вниманието си към превенцията и справянето с вирусните инфекции.

Така, вместо да лекуваме вторичната инфекция с антибиотици и еозинофилното възпаление с кортикостероиди ще можем по-добре да държим под контрол ХРС. Всичко това, обаче, подлежи да се изясни с допълнителни изследвания.

Все още няма достоверни научни доказателства за правилна терапия и в момента единствено се базираме на препоръки за лечение, основаващи се на клиничен опит и експертни мнения. При вземане на решение, винаги трябва да се взема в предвид цикличната поява на обостряне на ХРС. Пациентът обикновено търси лечение, когато е най-зле и затова вероятността за подобрене е голямо, независимо от приложеното лечение, което от своя страна може да изкриви клиничния опит.

Въпреки възможните грешки, вероятността антибиотиците и кортикостероидите да останат в основа на лечението в обозримото бъдеще е голяма, независимо че ролята на антибиотиците не се поддържа в публикациите по този проблем.

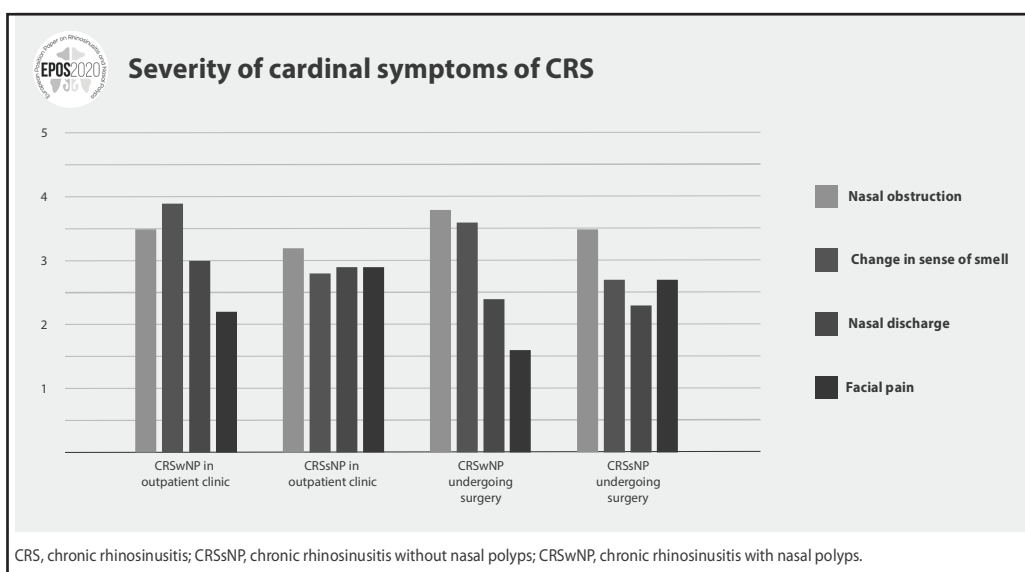
1.3. Тежест на остър и хроничен риносинуит

1.3.1. Качество на живот (QOL)!

Както ОРС, така и ХРС са свързани със значителни неблагоприятни ефекти относно качеството на живот, като се използват различни валидирани въпросници, включително общите здравни Eq-5D и SF36 и специфични за ринологията SNOT16 и SNOT 22. Gliklich и Metson първо демонстрираха

въздействието на ХРС за глобално качество на живот, като се установи, че ХРС има по-голямо въздействие върху социалното функциониране от ИБС. Съвсем наскоро те показаха, че полезността за здравето стойностите, измерени с помощта на EQ-5D, са по-ниски от общото население и сравними с други хронични заболявания като астма. При ХРС „кардиналните“ симптоми са запушване на носа, ринорея (което може да бъде напред или назад), промяна в обонянието и болката и натиска на лицето. Тези симптоми може да варират в разпространението между неселектирани пациенти в първичната грижи, пациенти с ХРС в общата популация, амбулаторно и онези, които са подложени на операция и по тежест между тези, наблюдавани при амбулаторни пациенти и тези, подложени на операция. (Фиг. 1.3.4)

Фигура 1.3.1

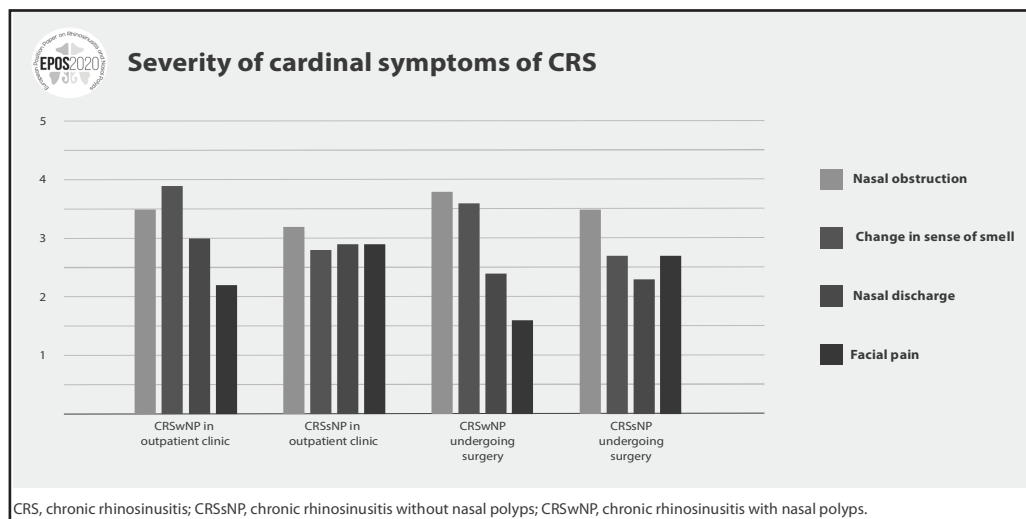


Носната обструкция и промяна в обонянието и вкуса са както най-тежките, така и най-преобладаващите симптоми при ХРСсНП, докато при ХРСбНП носната обструкция отново е най-тежката, с лицева болка и ринорея се отчита също толкова силни, колкото промяната на мирис и вкус (Фигура 1.3.2.). Общата оценка на тежестта на симптомите очевидно е много висока в зависимост от изследваната популация.

Пациенти с вторична грижа в очакване на хирургична интервенция означава тежест на симптомите в умерения до тежък диапазон, със среден SNOT-22 резултат от 42,0 в сравнение с контролна група, където средната стойност отчетен резултат от 9,3.

Пациентите с ХРСбНП са имали по-високи преоперативни изходни резултати (44,2) в сравнение с ХРСсНП.

Фигура 1.3.2.



Общата оценка на тежестта на симптомите очевидно е много висока в зависимост от изследваната популация. Пациенти с вторична грижа в очакване на хирургична интервенция означава тежест на симптомите в умерения до тежък диапазон, със среден SNOT-22 резултат от 42,0 в сравнение с контролна група, където средната стойност отчетен резултат от 9,3. Пациентите с ХРСбНП са имали по-високи преоперативни изходни резултати (44,2) в сравнение с ХРСсНП.

1.3.2. Разходи за риносинуит

Разходите за здравеопазване са значително по-големи при риносинуит, отколкото при други заболявания като пептична язва, остра астма и сenna хрема. В САЩ преките разходи за менажирането на ХРС сега са между 10 и 13 милиарда долара на година, или \$ 2609 на пациент годишно.

В Европа, Wahid и кол. отчитат 2974 GBP за разходи за първични и вторични грижи екстраполирани за период от година в сравнение с 555 GBP в контролната група и 304 срещу 51 GBP от лични разходи. Lourijssen и сътр. установени годишни преки разходи от 1501 евро годишно при група пациенти с ХРСсНП. Като цяло ХРС води до нарастващи преки разходи за здравеопазване от 2500 евро на пациент годишно. Най-високите преки разходи са свързани с пациенти, които са имали рецидивираща полипоза след хирургия (31). Въпреки това, докато операцията е скъпа, варираща от нагоредо \$ 11 000 в САЩ до \$ 1100 в Индия, води до намаляване на преки разходи през следващите две следоперативни години. Косвените разходи за риносинуит са много по-големи от преките разходи. Тъй като 85% от пациентите с риносинуит са в работоспособна възраст (диапазон: 18-65 години), непреките разходи като пропуснати работни дни и намалена производителност по време на работа, значително увеличава икономическата тежест на болестта. Като последица от това, риносинуитът е един от 10^{-те} най-скъпи заболявания за работодателите в САЩ. Като цяло, общите непреки разходи на ХРС се

изчисляват над 20 милиарда долара годишно в САЩ.

1.4. Остър риносинусит, включително обикновена настинка и повтарящи се ОРС при възрастни и деца

1.4.1. Епидемиология:

В EPOS2012 разделянето на ОРС на вирусен ОРС (обикновена настинка), пост-вирусен ОРС и ОБРС (остър бактериален риносинусит) е направено. През последното десетилетие са проведени проучвания с използване тази класификация. В скорошна холандска статия, използваща GA2LEN въпросник е установено разпространение от 18% (17-21%) симптоми, насочващи към пост-вирусна ОРС в три различни града в Холандия. ОБРС е рядко заболяване с честота от 0,5-2% от вирусния ОРС (обикновена настинка). Рецидивиращият ОРС се определя като ≥ 4 епизода годишно с интервали без симптоми. Всеки епизодът трябва да отговаря на критериите за остър пост-вирусен (или бактериален) риносинусит. Експертната група EPOS2020 съветва да има най-малко една доказана диагноза на пост-вирусен ОРС с ендоскопия и/или КТ сканиране.

1.4.2. Предразполагащи фактори за ОРС и ХРС рецидивиращ:

Предразполагащите фактори за ОРС рядко се оценяват. Има някои индикации, че анатомичните отклонения могат да предразположат до рецидивиращ остър риносинусит РХРС. Активното или пасивно пушене предразполага към ОРС и да увеличи шанса за активиране след грипна инфекция (48-50). Други потенциални фактори като алергия и ГЕРБ не изглежда да предразполагат към ОРС.

1.4.3. Патофизиология на ОРС:

Патофизиологията на ОРС се оценява систематично. След EPOS2012 се увеличават експерименталните данни, подкрепящи факта, че носният епител е основния входен портал за респираторни вируси, както и е активен компонент на първоначалните отговори на гостоприемника срещу вирусна инфекция. Каскадата от възпаление, иницирано от назалните епителни клетки води до увреждане от проникващите клетки, причинявайки оток, екстравазация на течности, образуване на слуз и обструкция на синусите, което в крайна сметка води до ОРС или обострянето му.

1.4.4. Диагностика и диференциална диагноза на ОРС при възрастни деца:

Поствирусният ОРС обикновено е често срещано състояние в общността след вирусни засягания на ГДП. Повечето остри вирусни инфекции на ГД сесамограничават, поради което пост-вирусния ОРС не трябва да се диагностицира преди продължителността на симптомите да е 10 дни, освен ако има явно влошаване на симптомите след 5 дни.

Субективната оценка трябва да отчита тежестта и продължителността на симптомите. Препоръчителният метод за оценка на тежестта на симптомите е визуално-аналогова скала (VAS), записана от пациента с даване на оценка от 1 до 10.

При ОРС може да възникне бактериална инфекция, но в повечето случаи антибиотиците имат малък ефект върху хода на заболяването. Редица проучвания се опитват да предоставят на клиницистите комбинации от симптоми и признаци при по-тежко заболяване, особено при бактериална инфекция и вероятността на отговор на антибиотици.

Експертната група EPOS2020 реши да запази предложенията, направени в по-ранната EPOS версия: поне 3 от 5-те симптома като гноетечение, силна лицева болка, повишена температура, повишено СУЕ/CRP и др.

Табл. 1.4.1.

Therapy	Level of evidence	GRADE recommendation
Antibiotics	1a (-)	There is no evidence of benefit from antibiotics for the common cold or for persisting acute purulent rhinitis in children or adults. There is evidence that antibiotics cause significant adverse effects in adults when given for the common cold and in all ages when given for acute purulent rhinitis. Routine use of antibiotics for these conditions is not recommended.
Nasal corticosteroid	1a (-)	The current evidence does not support the use of nasal corticosteroids for symptomatic relief from the common cold.
Antihistamines	1a	Antihistamines have a limited short-term (days 1 and 2 of treatment) beneficial effect on severity of overall symptoms in adults but not in the mid to long term. There is no clinically significant effect on nasal obstruction, rhinorrhoea or sneezing.
Decongestant (oral / nasal)	1a	The current evidence suggests that multiple doses of decongestants may have a small positive effect on subjective measures of nasal congestion in adults with the common cold. Decongestants do not seem to increase the risk of adverse events in adults in the short term.
Paracetamol (Acetaminophen)	1a	Paracetamol may help relieve nasal obstruction and rhinorrhoea but does not appear to improve other cold symptoms (including sore throat, malaise, sneezing and cough).
NSAIDs	1a	NSAIDs do not significantly reduce the total symptom score, or duration of colds. However, for outcomes related to the analgesic effects of NSAIDs (headache, ear pain and muscle and joint pain) NSAIDs produce significant benefits, and malaise shows a borderline benefit, although throat irritation is not improved. Chills show mixed results. For respiratory symptoms, cough and nasal discharge scores are not improved, but the sneezing score is significantly improved. There is no evidence of increased frequency of adverse effects in the NSAID treatment groups.
Antihistamine-decongestant-analgesic combinations	1a	Antihistamine-analgesic-decongestant combinations have some general benefit in adults and older children with common cold. These benefits must be weighed against the risk of adverse effects. There is no evidence of effectiveness in young children.
Ipratropium bromide	1a	The existing evidence suggests that ipratropium bromide is likely to be effective in ameliorating rhinorrhoea. Ipratropium bromide has no effect on nasal congestion and its use is associated with more side effects compared to placebo or no treatment although these appeared to be well tolerated and self-limiting.
Nasal irrigation with saline	1b	Nasal saline irrigation possibly has benefits for relieving the symptoms of acute URTIs mainly in children and is considered an option by the EPOS steering group.
Steam / heated humidified air	1a (-)	The current evidence does not show any benefits or harms from the use of heated, humidified air delivered for the treatment of the common cold.
Probiotics	1a	Probiotics may be more beneficial than placebo for preventing acute URTIs. However, the quality of the evidence was (very) low.
Vitamin C	1a	Given the consistent effect of vitamin C on the duration and severity of colds in regular supplementation studies, and the low cost and safety, it may be worthwhile for common cold patients to test on an individual basis whether therapeutic vitamin C is beneficial for them.
Vaccines	1b (-)	There are no conclusive results to support the use of vaccines for preventing the common cold in healthy people. This is in contrast to influenza vaccines.
Exercise	1a	Regular, moderate-intensity exercise may have an effect on the prevention of the common cold.
Echinacea	1a (-)	Echinacea products have not been shown to provide benefits for treating colds, although, there could be a weak benefit from some Echinacea products: the results of individual prophylaxis trials consistently show positive (if non-significant) trends, although potential effects are of questionable clinical relevance.
Zinc	1a	Zinc administered as zinc acetate or zinc gluconate lozenges at a dose of ≥ 75 mg/day and taken within 24 hours of onset of symptoms significantly reduces the duration of common cold. For those considering using zinc it is advised to use it at this dose throughout the cold. Regarding prophylactic zinc supplementation, currently no firm recommendation can be made because of insufficient data.
Herbal medicine (excluding Echinacea)	1b	Some herbal medicines like BNO1016, Cineole and Andrographis paniculata SHA-10 extract have significant impact on symptoms of common cold without important adverse events. A formal systematic review is missing.
Fusafungine	1a	Fusafungine is an effective treatment of common cold especially when administered early. However, serious allergic reactions involving bronchospasm although rare have occurred after the use of fusafungine. For that reason, the medication is no longer on the market.

Табл. 1.4.2.

Therapy	Level of evidence	GRADE recommendation
Antibiotics	1a (-)	There is no benefit from prescribing antibiotics for post viral ARS in adults. There is no effect on cure or duration of disease and there are more adverse events. Based on the moderate level of evidence and the fact that acute post-viral rhinosinusitis is a self-limiting disease, the EPOS2020 steering group advises against the use of antibiotics for adults in this situation.
Nasal corticosteroids	1a	Nasal corticosteroids are effective in reducing total symptom score in adults suffering from acute post-viral rhinosinusitis. However, the effect is small. Nasal corticosteroids have not been shown to have an effect on QOL. Acute post-viral rhinosinusitis is a self-limiting disease. Based on the moderate quality of the evidence and the small effect size the EPOS2020 steering group advises only to prescribe a nasal corticosteroid when reduction of the symptoms of the acute post-viral rhinosinusitis is considered necessary.
Systemic corticosteroids	1a	Systemic corticosteroids, with or without antibiotics do not have a positive effect on recovery at 7-14 days. There is a small but significant effect of systemic corticosteroids versus placebo on facial pain at days 4-7 after start of the treatment. There are no studies comparing systemic corticosteroids to nasal corticosteroids. The quality of the evidence is low. Based on the evidence, the numbers needed to treat and the potential harm of systemic corticosteroids, the EPOS2020 steering group advises against the use of systemic corticosteroids in patients suffering from acute post-viral rhinosinusitis.
Decongestant (oral / nasal)	1b	Nasal decongestants may be effective in improving mucociliary clearance throughout the acute phase of the disease. No studies have been performed evaluating the effect on resolution or reduction of symptoms of postviral ARS. Based on the absence of clinically relevant data, the EPOS2020 steering group cannot advise on the use of decongestants in acute post-viral rhinosinusitis.
Nasal irrigation with saline	1b	One small study did not find a difference between saline nasal spray versus no treatment. One very small study found a larger effect of high volume versus low volume saline rinsing on purulent rhinorrhoea and post-nasal drip. Based on the very low quality of the evidence no strong advice can be given about the use of nasal saline irrigation although on theoretical grounds saline can be expected to be beneficial rather than harmful.
Homeopathy	1b	We found one study evaluating the effect of homeopathy (sinifrontal) showing a significant reduction of symptoms and radiographic improvement versus placebo. Based on the limited evidence the EPOS2020 steering group cannot give clear advice on the use of homeopathy in acute post-viral rhinosinusitis.
Herbal medicine	1b	Some herbal medicines like BNO1016 tablets and Pelargonium sidoides drops and Myrtol (and other essential oil) capsules have significant impact on symptoms of acute postviral rhinosinusitis without significant adverse events.

Табл. 1.4.3.

Therapy	Level of evidence	GRADE recommendation
Antibiotics	1a (-)	The use of antibiotics in children with acute post-viral rhinosinusitis is not associated with greater cure/significant improvement. Based on the moderate level of evidence and the fact that acute post-viral rhinosinusitis is a self-limiting disease, the EPOS2020 steering group advises against the use of antibiotics for children in this situation.
Nasal corticosteroids	1a	Nasal corticosteroids seem to be effective in reducing total symptom score in children suffering from acute post-viral rhinosinusitis on top of (ineffective) antibiotics. Acute post-viral rhinosinusitis is a self-limiting disease. Based on the very low quality of the evidence the EPOS2020 steering group cannot advise on the use of nasal corticosteroids in children with acute post-viral rhinosinusitis.
Antihistamines	1b (-)	There is one study evaluating antihistamines versus placebo in addition to (ineffective) antibiotics in children with post-viral ARS showing no additive effect of antihistamines over the treatment given. Based on the very low quality of the evidence, the EPOS2020 steering group cannot advise on the use of antihistamines in post-viral ARS.
Bacterial lysates	1b	One study has shown benefit in the use of OM-85-BV for shortening the duration of illness.

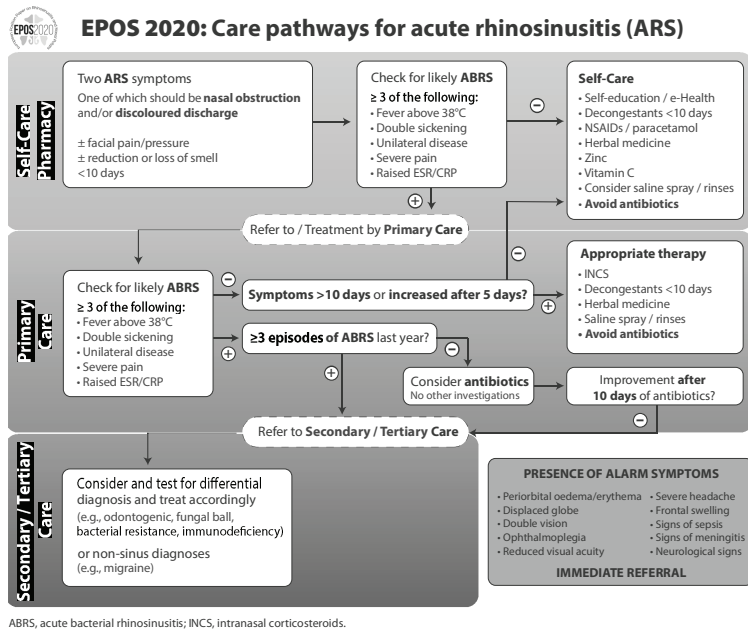
1.4.5. Лечение на ОРС при възрастни и деца:

За EPOS2020 беше извършен систематичен преглед за оценка и лечение на различните категории ОРС (вирусни, поствирусни или ОБРС) поотделно. Различните лечения, нива на доказателства и препоръки GRADE са отчетени в Фиг. 1.4.1-1.4.5. Лечението на почти всички пациенти с ОРС трябва да бъде симптоматично, ако е необходимо, комбинирано с локални кортикостероиди.

Мястото за антибиотици е много ограничено и те трябва да се дават само в ситуации, насочващи към тежко заболяване със симптоми и признаци като висока температура, влошаване, силна болка и повишена СУЕ.

Усложненията на бактериалния риносинуит са редки, но потенциално сериозни. Редица проучвания, обаче, показват, че те не се предотвратяват чрез рутинно предписване на антибиотици.

Фиг. 1.4.1-1.4.5



1.5. Епидемиология, предразполагащи фактори, патофизиология и диагностика на хроничните риносинусити

1.5.1. Епидемиология и предразполагащи фактори:

Общото разпространение на хроничните риносинусити (ХРС), базирани на симптоми в популацията е между 5.5% и 28%. Те са по-чести при пушачи, отколкото при непушачи. Честотата на диагностицираните от лекари пациенти с ХРС корелира с честотата на диагностицираните от EPOS. Когато симптомите се комбинират с ендоскопско изследване или КТ изследване, честотата намалява до 3-6%.

ХРС се асоциира с астма, като разпространението на пациентите, страдащи от астма е около 25% в сравнение с 5% в общата популация. Те се свързват още с ХОББ, хипогамаглобулинемия, ГЕРБ. Тютюнопушенето, замърсената околна среда и вредната работна среда са фактори, които корелират негативно с ХРС и техните симптоми.

Честотата на алергията в комбинация с ХРС варира по фенотип. Пациентите с atopична болест на централния компартамент (Central Compartment Atopic Disease-CCAD) и алергичен гъбичен риносинуит и имат по-висок риск за развитие на хроничен риносинуит с или без назална полипоза. Висок процент от хора, диагностицирани с хронични заболявания на ГДП, съобщават за алкохол индуцирано влошаване на симптомите.

1.5.2. Генетика:

Наличните данни за генома на ХРС обещава идентифицирането на нови механизми за развитие на болестта и маркери, предвещаващи най-добър отговор към различни терапии. За в момента, генетиката не може да предскаже развитието на болестта или нейния изход.

Вероятно през следващите години ще могат да бъдат установени индивидуални или общи черти спрямо чувствителността на ХРС, тяхната еволюция и отговорът им към определено консервативно или оперативно лечение.

1.5.3. Нововъзникващи клинични връзки в патофизиологията на ХРС:

Направените проучвания върху етиологията и патогенезата на хроничните риносинусити са твърде недостатъчни за клинициста и имат минимално значение за лечението. Най-общо, ХРС са били разделени на две групи, в зависимост от наличието или отсъствието на полипи като това определяло и лечението - прием на глюкокортикостероиди (ГКС) при формите с носна полипоза и антибиотик (АБ) за формите ХРСБНП.

Обосновката за това лечение се базира на старото вярване, че ХРС без назална полипоза (ХРСБНП) възникват в резултат на недобре лекувана остра бактериална инфекция, която впоследствие станала „хронична”, а ХРС с носна полипоза (ХРСсНП) имат връзка с локална или обща алергия.

Според тези схващания, оперативното лечение бил единственият шанс при неуспех. Повече от 20 години е ясно, че това разбиране е максимално опростено. Според схващанията, ХРС е синдром с многофакторна етиология, възникващ като резултат от дисфункционално взаимодействие между факторите на околната среда и фактори на организма - гостоприемник.

Не е ясно кои фактори са от водещо значение? Проведени са различни проучвания, чиято цел била да се установи кое води до възникването на риносинусити и в зависимост от това, да се определи максимално точна терапия. По-късно усилията били насочени не толкова към самите етиологични фактори, колкото към въздействието им върху тъканите. Това 20-годишно третиране започва да оказва своето влияние върху лечението на пациенти с ХРС.

Проучванията върху етиологията и патогенезата били съсредоточени основно върху микотичните инфекции, които се смятали за основен етиологичен агент. По-късно, за такъв бил смятан *St. aureus*. Следва обобщена хипотеза, според която еднакво значение имат различните бактериални колонии, които водят до възникване на възпаление в една по-уязвима анатомично затворена среда.

За съжаление, цялостната антибиотична терапия, която била насочена директно към микотичната инфекция или златистия стафилокок била незадоволителна.

Това наложило различна терапевтична тактика: отклонение на вниманието от антибиотичната терапия и насочването му към коригиране на евентуална имунна дисфункция. До този момент, било установено, че както носът така и синусите не са стерилна среда - това е процес, който започва още при раждането с колонизация на бактерии, вируси и гъби.

При здрави индивиди мукозата служи като бариера, осигуряваща взаи-

модействието с организма на гостоприемника и неговата имунна система посредством симбиоза и предотвратяваща развитието на възпалителен процес.

При пациентите с ХРС, бариерата е нарушена в резултат на хроничния възпалителен процес, което в много от случаите води до промяна в структурата на тъканите и изява на клинични симптоми.

На теория трябва да се разпознаят специфични генетични и епигенетични вариации в имунната система на гостоприемника, които водят до развитието на ХРС. Това ще доведе до разработването на нови стратегии в лечението им.

За съжаление, освен муковисцидозата и нейния трансмембранен регулатор, геномите на ХРС са доста комплексни и включват множество гени. Още повече, че генетичните проучвания върху големи популации, осигуряващи генетично идентифициране са доста скъпи и се правят рядко.

Този метод се оказва изключително непрактичен, а методи за лечение насочени срещу предполагаем етиологичен агент в организма на домакина или околната среда имат доста малко клинично значение.

Провалът на етиологично насоченото лечение на ХРС не е изненадващ, защото ХРС е с типично начало в зряла възраст, като се диагностицира около петото десетилетие от живота на пациента. Това създава условия за увеличено време на взаимодействие между факторите на околната среда и организма на гостоприемника, голяма вариабилност и голям интензитет на външни стресови фактори.

Проучването на процеса във всеки отделен индивид би било невъзможна задача, която няма да доведе до конкретна терапевтична схема. Аналогично разпознаването на тютюнопушенето като канцерогенен фактор помага за предотвратяване появата на карцином чрез избягването му, но не би повлияло значително препоръките при пациент с вече развил се заболяване. Придружаващата фигура (Фиг 1.5.1.) илюстрира модел на патогенезата на ХРС.

Сега фокусът е изместен върху идентифициране на молекулните механизми и ендотипи, които се активират. Това усилие се подпомага от определен напредък, настъпил в разбирането на реакциите на организма-гостоприемник, които се развиват срещу различните патогени. Когато изградената от организма естествена бариера бива нарушена се активират определени лимитирани защитни реакции, характеризиращи се с клетъчни и цитокини рецептори насочени срещу три класа патогени: тип 1 - насочени срещу вируси; тип 2 - насочени срещу паразити и тип 3 - насочени срещу екстрацелуларни бактерии и гъби.

Всички тези типове защитни реакции имат за цел елиминирането на патогените и възстановяването на естествената бариера на организма. В случаите на ХРС пенетрацията през естествената бариера има за резултат хроничен възпалителен отговор, който не може да бъде преустановен.

Въпреки това той успява да неутрализира тип 1, 2, 3 патогени или всички заедно. Възпаление тип 2 се характеризира от цитокини-IL-4, IL-5 и IL-13, както и активация и възстановяване на еозинофили (Ео) и мастоцити.

Проучванията върху ХРС разкриват, че пациенти с чист или смесен тип 2

ендотип са много по-резистентни на различни терапии. При тях има много по-голям шанс за повторно заболяване в сравнение с ендотипи 1.

Освен това тип 2 варира широко по интензитет на възпаление, като при отделните субтипове може да се наблюдава по-силно изразен един или друг аспект от патогенезата (напр. активация на мастоцитите, еозинофилите или плазмените рецептори).

Най-важното е наличието на различни биологични агенти, които са насочени срещу конкретни аспекти от тип 2 възпалението. В близкото бъдеще може да бъде възможно прилагането на персонализирано за всеки пациент лечение, което да се базира на молекулярни биомаркери на ендо - или субендотипа, който е активиран при отделния пациент.

Ремоделираното на тъканите при ХРС се базира основно върху развитието на полипоидни формации, хиперплазия на чашковидните клетки и аномалитети на епителиалната бариера. Тези промени могат да обяснят повечето от симптомите при ХРС. В случаите с промяна на епителиалната бариера се наблюдава повишен пермеабилитет. Това улеснява постоянството или повторното появяване на ХРС.

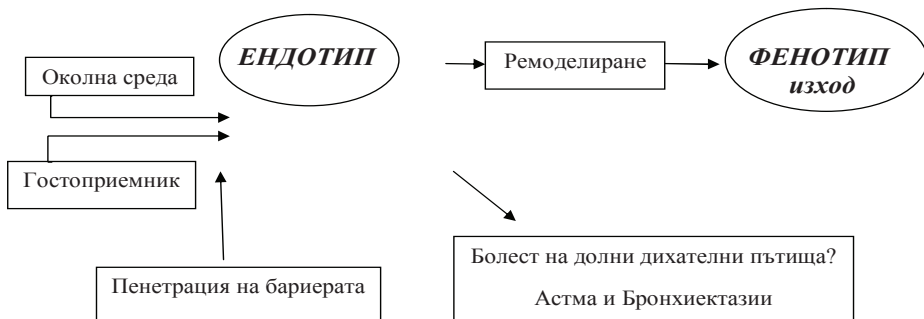
Всичките тези промени са най-чести при тип 2 ХРС и обясняват наблюдаваната по-богата симптоматика и по-висок шанс за неуспех в лечението. Ясната връзка между ендотипа и модела на ремоделиране не е напълно ясна, но определени доказателства показват, че причините и наблюдаваните ефекти са на Фиг. 1.5.1.

Използването на биологични агенти, които супресират тип 2 ендотип, водят до намаление на полипоидните маси. Промените в чашковидните клетки, водещи до тяхната хиперплазия все още не са били документирани, но *in vitro* опити показват, че те водят до директна промяна в бариерната функция. Това става основно чрез тип 2 цитокини.

Биологични агенти, които супресират тип 2 възпалението могат да супресират и самото възпаление, да предотвратят промяната в бариерната функция и да ограничат рецидивите.

По-нататъшни проучвания, насочени срещу тип 2 възпалението биха били особено ценни за създаването на медикаменти, които са революционни в борбата срещу ХРС.

Фигура 1.5.1. Етиология и патогенеза на ХРС



1.5.4. Диференциална диагноза и дигностични методи:

1.5.4.1. Диференциална диагноза:

EPOS2020 позволява направата на по-широка диференциална диагноза на риносинуситите спрямо други състояния и симптоми, особено от алергичния и неалергичния ринит, загубата на обоняние и лицевата болка. В него се включи подновена и разширена гама от диагностични подходи, въпреки че някои от тях не са се променили от 2012-та година. Заболяванията на ГДП се представят с различна палитра от симптоми като носна обструкция и увеличена носна секреция. Това прави ХРС по-труден за диференциране от алергичния и неалергичния ринит. Комбинирайки данните от различни проучвания стигаме до извода, че доста от симптомите при различните заболявания се припокриват, макар и да са в различна тежест. Въпреки това, при КТ образа на алергичния и неалергичния риносинусит има по-малко възпалителни промени. Комбинацията от клинични симптоми, КТ-я образ и носната ендоскопия могат да ни насочат в правилната посока.

Загубата на обоняние е един от основните симптоми при ХРС, но той е част от широка диференциална диагноза. Честотата на нарушеното обоняние в общата популация е около 3-5% за пълната загуба на обоняние (аносмия) и 15-25% за частичната (хипосмия). При ХРС механизмът за засягане на обонянието е двоен: възпалителен и чисто механичен поради обструкция. Това обяснява защо не всички пациенти имат подобрение от оперативното премахване на полипите, а имат нужда и от допълнителна противовъзпалителна терапия. Загубата на обоняние, свързана с ХРС има висок процент на подобрение, ако то се лекува паралелно.

Лицевата болка е друг основен симптом при ХРС, който също може да бъде наблюдаван при редица други заболявания. В случаите когато лицевата болка е единствен симптом, рядко е вследствие на ХРС. При поява без други носни оплаквания и налична патология, не бива веднага да се прибягва до оперативно лечение.

1.5.4.2. Методи за диагностика:

Различните образни изследвания използвани в диагностиката на риносинуситите (конвенционална рентгенография, компютърна томография или ядрено-магнитен резонанс) са високо ценени. Навсякъде КТ си остава *златен стандарт за образна диагностика на ринологичните заболявания*, особено при ХРС. При острия риносинусит (ОРС) диагнозата се базира основно върху клиничните оплаквания като КТ не се препоръчва особено, освен в случаите когато оплакванията персистират или има съмнение за развитие на усложнение. Конвенционалната рентгенография вече не се препоръчва при диагностиката на ОРС и ХРС.

Най-често използваната система за стадиране на синоназалните възпалителни промени остава скалата на Лунд-Макай (СЛМ), чийто максимум брой точки е 24 или 12. СЛМ, която е 2 или по-малко от две точки има негативна прогностична стойност, а СЛМ от 5 или повече точки има позитивна прогностична стойност. КТ при ХРС не се препоръчва преди да бъде установено, че назначената терапия не помага.

Определени проучвания обаче сочат, че ранното КТ скениране може би е по-ефективно и по-финансово изгодно, защото се започва ранна емпирична терапия. Мултидетекторните или триизмерни (3D) компютърни томографии намаляват дозата на облъчване, но запазват качеството на образа, съкращавайки времето за скениране и използвайки определени техники за обработка без да нарушават анатомичната точност.

При оценка на качеството на живот, свързано със здравето са създадени много въпросници за пациентите (PROMS). Никой от издадените обаче не обхваща всички необходими аспекти на ХРС. SNOT-22, напр., не включва продължителността на заболяването или използваните медикаменти. Актуалните препоръки съветват да се използват SNOT-22 скали, които да биват повторени във времето, Лунд-Кенеди ендоскопска скала и други насочващи въпроси, които оценят нуждата от употреба на системни медикаменти или необходимостта от хирургично лечение, комплайнс, странични ефекти на лечението, допълнителна информация относно честотата на симптомите и влияние върху способността за извършването на дейностите от ежедневния живот.

Носната ендоскопия остава съществена част от ринологичния преглед. Актуални проучвания съпоставят точността ѝ при диагностиката на ХРС в сравнение с КТ на околоносни кухини. 16 ретроспективни проучвания също били включени, като резултатът е трайна корелация между ендоскопията и КТ при точността на диагностика на двата метода.

Клиничната анамнеза, подкрепена от кожно-алергични тестове или измерване на IgE в серума най-вероятно ще остане златен стандарт при диагностиката на алергиите на горните дихателни пътища, но се очаква и напредък от молекулярната *in vitro* диагностика, което може да промени тази тенденция, поради по-добрата технология. Това позволява по-бърза диагноза при по-богат панел от изследвани алергени.

Тъй като пациентите с ХРС обикновено не са наясно със засягането на обонянието им или са неспособни да определят степента на загубата му, е уместно да се използват обонятелни тестове за оценка на степента на увреждане.

Носната обструкция е най-значимият от големите симптоми на риносинуситите. Тя може да бъде оценена посредством риноманометрия, акустична ринометрия. По-нови методи като термофлуидни анализи са все още в сферата на проучванията, но могат да имат голяма стойност в бъдещето.

Хистопатологията като допълнение към диагностиката започва да заема съществена роля в ендотипизирането на възпалението, което води до определяне на потенциални терапии. Еозинофилните ХРС изискват количествено определяне на броя на Ео на зрително поле. EPOS2020 подкрепя *10 или >Ео на зрително поле*. По-нататъшно определяне може да бъде направено при хората с 10-100 Ео на зрително поле в една или две зони и тези с повече от 100 Ео в две или повече зрителни полета. Броят на Ео-инфилтрация и общият интензитет на възпалителен отговор са тясно свързани с прогнозата и

тежестта на заболяването.

До скоро повечето от взетите кръвни тестове при пациенти с ХРС били провеждани, за да се диагностицират имунодефицитни заболявания и васкулити. Напоследък възможността да се лекува с биологични средства набляга върху маркерите на тип 2 възпаление, въпреки че не сме уведомени за маркери, които могат да предвидят отговорът към биологичните препарати като лечение при ХРС. При микробиологията като допълнение към стандартните тестове се използват нови такива, базирани на култивиране, които включват и ново поколение секвениране.

Това може да даде допълнителен поглед върху патофизиологията на ХРС като би могло да включва секвенирането на всичката ДНК, РНК или идентификация на протеини или метаболити, показвайки не само пълната различност и структура, но също така и пълния генетичен потенциал и *in situ* активност.

EPOS2020 включва още и подновяване на мукоцилиарното тестване и други тестове за първична цилиарна дискинезия, потни тестове, нови тестове за муковисцидоза и значителен напредък в генетичните тестове. За финал долният респираторен тракт не е забравен и се прилага пълна палитра от изследвания - от най-големия обем издишан въздух (peak expiratory flow) до провокационни тестове и количество на издишания въглероден окис.

1.6. Лечение на хроничните риносинусити при възрастни:

1.6.1. Въведение:

Важна разлика в сравнение с EPOS2012 е именно тази, че няма разлика между лечението на ХРС с носна и тези без носна полипоза. Разкритията направени през последното десетилетие относно ендотиповете на ХРС и ползите от тях относно лечението, ни доведе до решението да опишем лечението на ХРС, базирайки се основно върху ендотиповете и фенотиповете.

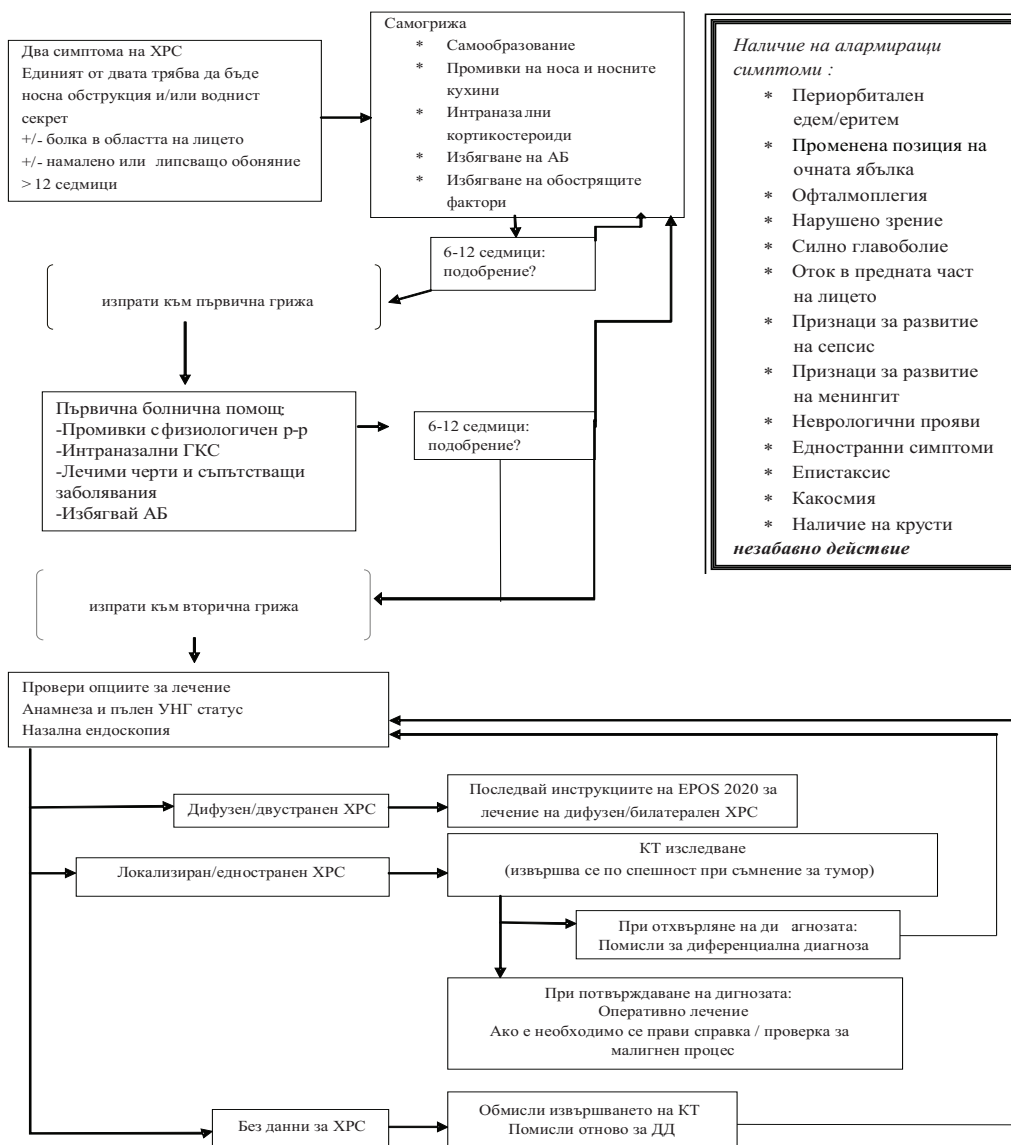
Предлагаме нова клинична класификация спрямо това дали болестта е локализирана (често едностранна) или дифузна (винаги двустранна). Всяка от тези групи може да бъде разделена на тип2 и не-тип2 болест.

Най-голямото предизвикателство е да намерим надеждни биомаркери, които определят възпалението тип 2 и могат да предвидят реакцията към конкретно лечение.

За съжаление, последни мащабни проучвания с моноклонални антитела, насочени към тип 2 ендотипи не са намерили надеждни биомаркери, които да предвидят реакцията към дадено лечение.

В момента комбинацията от фенотип, отговор към дадено лечение (напр. системни ГКС) и маркери от типа на Eo, периостин и IgE в кръвта или тъканите биха ни довели до най-добра преценка за даден ендотип и реакцията към лечение. Това е поле, което постоянно се разраства и откриването на новости ще бъдат необходимо.

Фиг. 1.6.1. Алгоритъм на лечение на ХРС



1.6.2. Лечение на ХРС:

Направи се пълен преглед на наличната литература относно лечението на ХРС. Много от формите на локализирания ХРС-тип 2 или не-тип 2 не могат да се повлияят от консервативното лечение и имат нужда от оперативно такова. Поради тази причина съветваме пациентите с едностранна локализация да се обърнат към вторична медицинска грижа за по-нататъшна диагноза.

Много от научните изследвания не правят ясно разграничение между

ХРС с и без носна полипоза. Малко проучвания определят допълнително фенотиповете и ендотиповете на ХРС.

Други пък показват, че пациенти с чист или смесен тип 2 ендотип са по-резистентни на актуалните терапии.

При тях се наблюдава по-висок процент на рецидиви в сравнение с чистите тип 1 и тип 3 ендотипове. За дифузните, двустранни ХРС - кортико-стероидните спрейове и физиологичните промивки с морска вода остават основно средство на избор.

Алгоритъмът на поведение съветва: да се търси индивидуално лечение на базата на клиничните изследвания за ХРС; да се избягват факторите, които водят до екзацербации; употребата на АБ да е разумна.

Вторичната УНГ грижа може да потвърди заболяването чрез назална ендоскопия и да определи дали се касае за локализирана или дифузна форма.

Като допълнение, ударение се поставя върху оптимален избор на лечение и добър комплайнс. Ако лечението с назални ГКС и физиологични разтвори е недостатъчно, може да се прибегне до КТ и ендотипизиране. В зависимост от ендотипа лечението може да се определи като лечение насочено срещу тип 2 и не-тип 2 профил.

Международните препоръки се разграничават спрямо това дали дълготрайната употреба на АБ и орални ГКС трябва да бъдат част от рутинната терапия. Има множество дебати относно това, кога е добре да се прибегне към оперативно лечение? В скорошно проучване за *възрастни пациенти с неусложнен ХРС се прие, че ендоскопска хирургия може да се проведе тогава, когато КТ (по Лунд-Макей скалата) $e > 1$ за най-малко 8 седмици при употреба на ГКС локално и кратък курс системно или кратък курс от антибиотик по антибиограма или по-дълъг курс от ниско дозов АБ.*

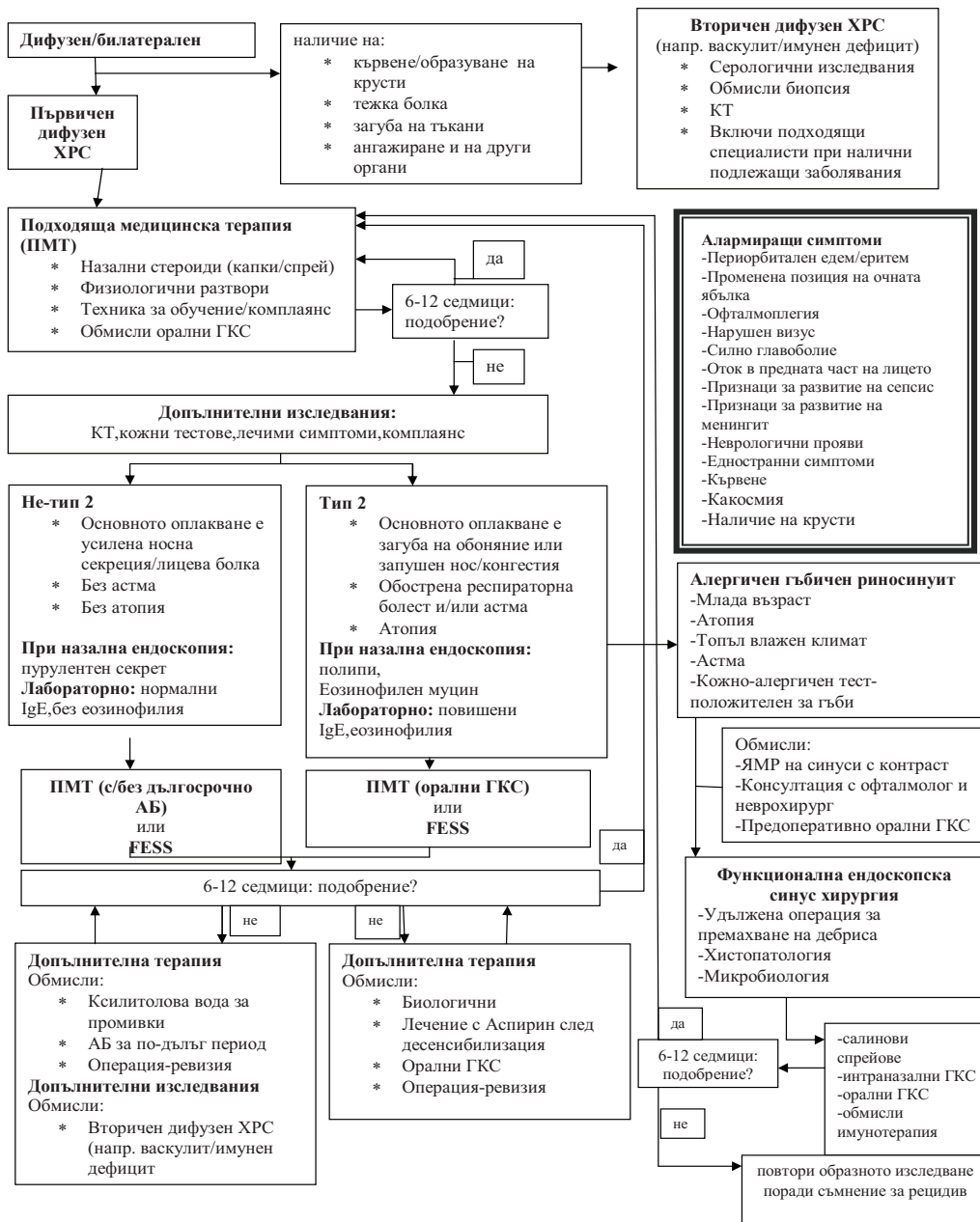
След лечението общият брой точки от скалата на SNOT-22 трябва да достига ≥ 20 . Тези критерии се считат за минимални и съответно не всички пациенти, които не ги покриват трябва да се подлагат на оперативно лечение.

Последващо проучване прилага тези критерии ретроспективно върху пациенти, подбрани за мултицентърно проучване и стига до заключението, че при пациенти, при които операцията е била без индикации е налице по-лошо качество на живот следоперативно.

Важно е да се уточни, че ХРС е хронично заболяване и ендоскопската синус хирургия е основната стъпка в създаване на по-добри условия за локално лечение. *Подходяща медицинска терапия в периода след оперативната интервенция е задължителен.*

Ако извършената хирургична интервенция в комбинация с медикаментозно лечение не са достатъчни, може да се обмисли *допълнителна терапия*. Опция е да се използва аспирин след предварителна десенсибилизация, продължително лечение с орални ГКС, с АБ и/или биологични препарати, ако е необходимо.

Фиг. 1.6.2. Схема на лечение на дифузия ХРС



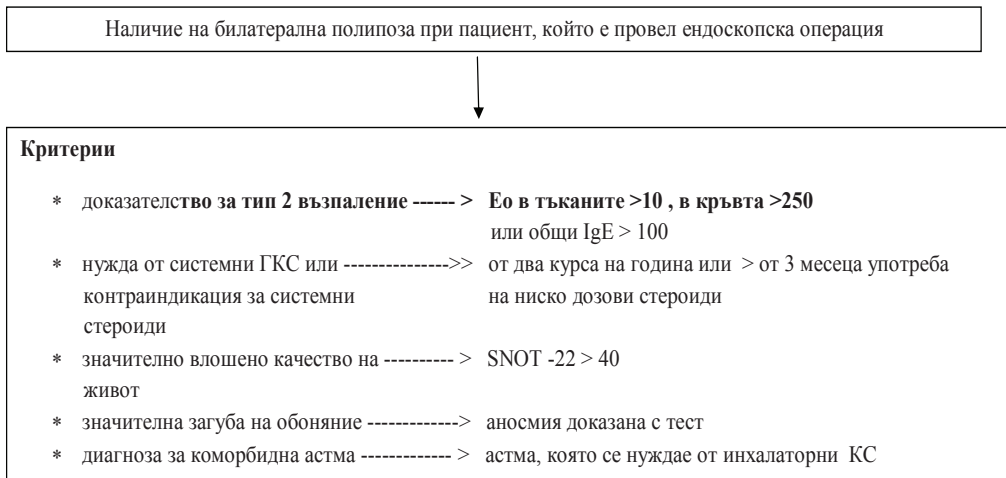
1.6.3. Нови опции за лечение с биологични препарати (моноклонални антитела):

Приложението на Дупилумаб (anti-IL4) в лечението на ХРС с носна полипоза според Американската асоциация на лекарствата и храните и Европейската лекарствена агенция е променила драстично опциите за лечение на тип 2 ХРС и ще бъде последвано от още подобни препарати. До 2019 г. монокло-

налните антитела са били изписвани само при пациенти с тежка форма на астма. Публикувани са критерии относно използването и преустановяване на използването на биологични препарати в лечението на ХРС. Групата-автори на EPOS2020 направиха някои промени и доуточнения в тези критерии. Тя заключи, че биологичните препарати са подходящи за лечение при пациенти с двустранна носна полипоза, които вече имат операция на синусите, не са подходящи за обща анестезия или имат изпълнени следните критерии: доказателство за тип 2 болест (тъканни $Eo > 10$, кръвни $Eo > 250$ или общи $IgE > 100$); нужда от > 2 курса системни ГКС или нужда от системна употреба на ГКС (> 2 курса/ година или > 3 месеца ниско дозово лечение); значително понижено качество на живот; аносмия потвърдена с тест или астма, която се регулира единствено с инхалаторни ГКС.

Критериите за отговор към биологични препарати са определени от EUFOREA, но групата на EPOS2020 също обсъди въпроса има ли индикация да бъде повторена операцията при пациенти, които са подложени на биологично лечение. Стигна се до извода, че няма достатъчно данни, за да съответваме пациентите, използващи биологични средства. Фиг. 1.6.3.

Фигура 1.6.3. Индикации за биологично лечение при ХРС



1.6.4. Изводи:

EPOS2020 предоставя пълен системен обзор, базиран на доказателствата за лечението на ХРС. Отчита се значителен напредък в лечението на ХРС спрямо EPOS2012.

Използването на биологични препарати в лечението на ХРС ще доведе до промяна в парадигмата. Точното място на позициониране на това понастоящем много скъпо лекарство предстои да бъде уточнена. EPOS2020 подчертава критериите относно хирургично лечение.

1.7. Хроничен риносинусит в детската възраст:

1.7.1. Епидемиология и предразполагащи фактори:

Този раздел е значително разширен, отразявайки нова информация от литературата. Оценката за разпространението на хроничния риносинусит (ХРС) при деца сега достига 4% . Пасивното и активното тютюнопушене е свързано с хроничен ринит и риносинусит при тях, макар че ясна и окончателна причинно-следствена връзка между алергичния ринит и ХРС не е установена.

Доказателствата сочат, че аденоидите могат да действат като резервоар за патогенни бактерии, вместо причина за обструкция. Докато връзката между ГЕРБ и ХРС при деца остава спорна. Голямо проучване на база данни предполага значителен фамилен риск, свързан с педиатричния ХРС, но проучвания върху монозиготни близнаци не показват, че и двата близнака винаги развиват полипи, което показва че факторите на околната среда са толкова вероятни, колкото и генетичните, за да повлияят на появата на носни полипи.

1.7.2. Възпалителни механизми:

Множество проучвания изследват и вродения имунитет, както и ремоделирането на тъканите в синусите, аденоидите, носните промивки, слузта и серума при деца с ХРС. Въпреки, че доказателствата все още са оскъдни, тези проучвания предполагат роля на възпалителни механизми при детския ХРС. Възпалителни цитокини присъстват в тъканите на синусите на деца с ХРС и са по-обилни при наличие на съпътстваща астма, но данните са сравнително ограничени и хетерогенни и отново не се поддават на ендотипизиране.

1.7.3. Лечение на детския ХРС, включително клиничен подход за интегрирани грижи:

Медикаментозната терапия остава основна в лечението на детския хроничен риносинусит (Фиг. 1.7.1.). Носна иригация с физиологичен разтвор се препоръчва за лечението на ХРС при деца. Добавянето на назални антибиотици към иригацията с физиологичен разтвор не се препоръчва. Понастоящем няма доказателства в подкрепа на лечението на деца с ХРС с орални или интравенозни антибиотици. Няма и доказателства в подкрепа на използването на продължителна терапия с макролиди при деца със ХРС.

Интраназалните стероиди се препоръчват за употреба при деца с ХРС, въпреки липсата на доказателства с добро ниво на достоверност. Това се основава на безопасността при деца и благоприятните данни за ефикасност при възрастни с ХРС и деца с алергичен/ ринит.

Почти няма научна подкрепа за други симптоматични терапии, като: антихистамини (интраназално или перорално), левкотриенови модификатори; деконгестанти (интраназално или перорално). Тези терапии не се препоръчват.

Изключение е използването на симптоматични терапии, когато са показани за съпътстващо заболяване като алергичен ринит или ГЕРБ.

Оперативното лечение се обмисля при деца с ХРС, при които подходящата медикаментозната терапия не е била ефикасна (и по-рядко - при усложнен остър риносинусит). Изглежда, че аденоидектомията с/без антрална иригация

със сигурност е най-простата и безопасна първа процедура за разглеждане при по-малките деца със симптоми на ХРС.

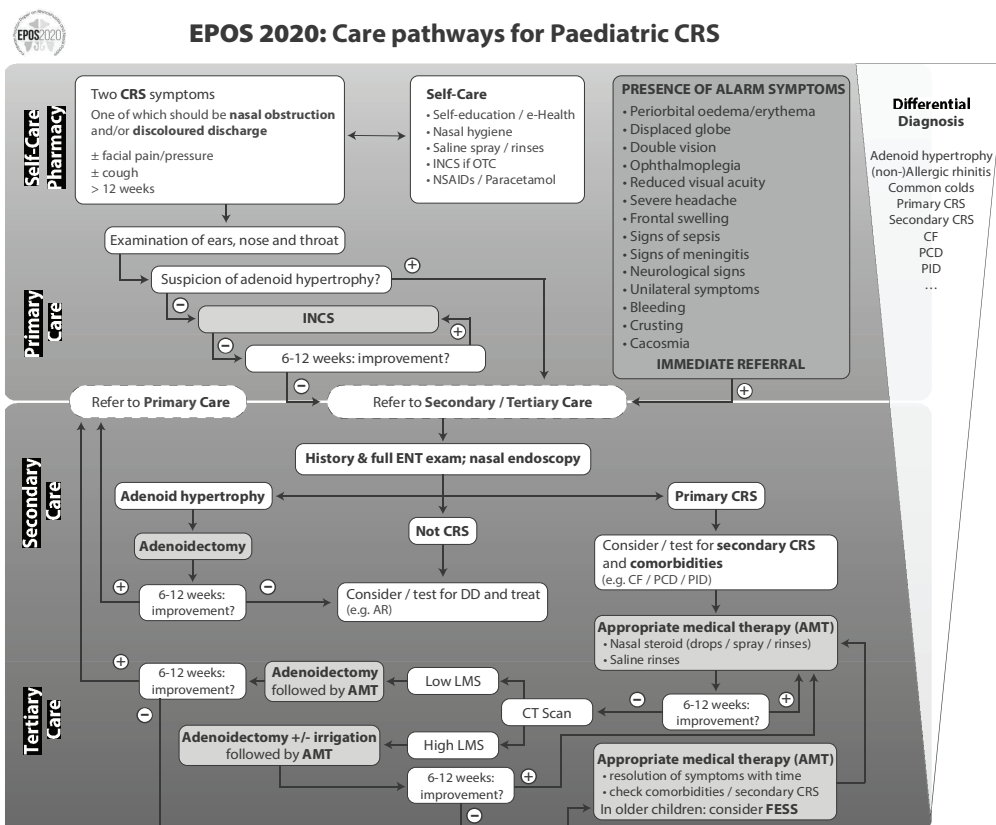
Доказателствата сочат, че антралната иригация трябва да се обмисли в допълнение към аденоидектомията при деца с астма, които имат по-тежко заболяване според предоперативните КТ образи. ФЕСХ е безопасна и вероятно ефективна хирургична модалност при деца с ХРС, и може да се използва като основна модалност или след неуспех от аденоидектомия при по-големи деца. Решението за приложение ѝ зависи от тежестта на заболяването, възрастта и съществуващите съпътстващи заболявания. Процентът на тежките усложнения след детската ФЕСХ е 0.6%, а процентът на леките усложнения - 2%.

Табл. 1.7.1. Доказателства, подкрепящи лечението на ХРС при деца.

Лечение	Ниво на достоверност на доказателствата	Препоръки
Антибиотици	1b (-)	Липсват високо ниво доказателства, които да подкрепят ефикасността на приложението на краткотрайни или дълготрайни АБ за ХРС при деца.
Локални кортикостероиди	5	Липсват доказателства относно ефикасността на интраназални стероиди при лечението на ХРС при деца. Независимо от това се подкрепя тяхното им използване с оглед техните противовъзпалителни ефекти.
Системни стероиди	1b (+)	Добавянето на курс системни стероиди в намаляващи дози към антибиотик (неефективен самостоятелно) е по-ефективно от плацебо при лечението на детски ХРС. Разумната употреба на тази схема е препоръчителна в предвид системните странични ефекти.
Иригация с физиологичен разтвор	1b (+)	Съществуват няколко клинични проучвания, демонстриращи ефективността на иригации с физиологичен разтвор у децата в предвид безопасността им.
Аденоидектомия	4	Аденоидектомията е ефективна при по-малките деца със симптоми на ХРС. Авторският колектив на EPOS2020 подкрепя аденоидектомията при малки деца + подходяща медикаментозна терапия.
ФЕСХ (Функционална Ендоскопска Синус Хирургия)	4	ФЕСХ е безопасна и ефективна за лечението на по-големи деца с ХРС рефрактерни към медикаментозна терапия или предходна аденоидектомия.

Щателният преглед на литературата доведе до интегриран клиничен подход за грижи при детския ХРС.

Фигура 1.7.1.



AMT, appropriate medical treatment; CF, cystic fibrosis; CRS, chronic rhinosinusitis; CT, computed tomography; DD, differential diagnosis; INCS, intranasal corticosteroids; LMS, Lund-Mackay score; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; OTC, over the counter; PCD, primary ciliary dyskinesia; PID, primary immune deficiencies.

Диференциалната диагноза в първичната помощ е широка, като най-съществената диагноза при малки деца е аденоидната хипертрофия/аденоидит. При вторичният и третичният преглед се препоръчва иригация с физиологичен разтвор и локални КС като лечение на първа линия, последвано от аденоидектомия с или без иригация на синусите, ако е необходимо. ФЕСХ се запазва за по-големи деца, при които липсва успех от аденоидектомията (с иригация на синусите). ХРС при деца може да е индикатор за тежки заболявания като имунодефицити, муковисцидоза или първична цилиарна дискинезия.

Практикуващите лекари трябва да изследват и да докажат тези заболявания като следват препоръките за тяхното лечение.

1.8. Съпътстващи заболявания при хроничен риносинусит:

Ролята на съпътстващите заболявания при ХРС е важна, т. напр. алергия (вкл. atopичната болест); имунодефицитни състояния (трябва да се подготвят от УНГ специалистите преди насочване към имунолози); бронхиална

астма; муковисцидоза и първичен цилиарен дефицит; гъбичен риносинусит; васкулит и грануломатозни заболявания.

1.8.1. Роля на алергията и хроничния риносинусит:

През последните години стана ясно, че ролята на алергията при ХРС зависи от различни фенотипове/ендотипове на ХРС. При някои фенотипове/ендотипове като атопичната болест, изглежда че алергията играе важна роля, докато при други разпространението изглежда не е по-голямо, въпреки че дори при тези групи пациенти алергията може да бъде утежняващ фактор.

Алергичният ринит (АР) е силно разпространено заболяване и има значително припокриване в симптоматиката между ХРС и АР. Не винаги е лесно да се оцени ролята на сенсibiliзация към алергени при пациенти с ХРС. Оптималното лечение на алергичния ринит изглежда препоръчително.

1.8.2. Имунodefицитите и тяхната роля в ХРС:

Условията, които са свързани с имунodefицит, са от клинично значение за ринолозите, тъй като някои деца са предразположени към имунodefицитно състояние. Състоянията на имунodefицит могат да реагират по-малко благоприятно на стандартните терапии, а някои деца се нуждаят от специфично лечение за своите имунodefицити, за да бъдат оптимално лекувани техните ХРС.

Тестването на имунната функция при всички деца, които представят с ХРС е със сигурност неоправдано, тъй като е вероятно да доведе до повече фалшиво-положителни резултати от истински положителни резултати. Препоръчва се прибягването до стандартно лечение (и особено след бързо възстановяване на симптомите след спиране на антибиотиките) и асоциирането на ХРС с инфекции на ДДП (пневмония, особено ако е рецидивираща, или бронхиектазия), за да се идентифицират пациентите, които изискват някаква форма на имунно тестване.

За деца с ХРС, за които се подозира, че имат хуморален имунodefицит поради характеристиките на представянето им или отговора им на лечение, измерването на нивото на серумните имуноглобулини е основното изследване. Ако нивата са нормални, но подозрението за хуморален имунodefицит е голямо, се препоръчва насочване към клиничен имунолог.

Най-добрият подход за потвърждаване на диагнозата антияло-дефицитно нарушение е измерването на серум-специфични титри на антитела (обикновено IgG) в отговор на ваксинните антигени.

Този подход включва имунизирание на пациент с протеинови антигени (например тетанусов токсид) и полизахаридни антигени (например пневмококи), както и оценка на нивата на антителата преди и след имунизация.

Лечението на пациенти с първичен имунен дефицит може да се състои от антибиотици за дълъг период (често на половин доза), пневмококови ваксинации и заместителна имуноглобулинова терапия. Разпространението на вторичния имунен дефицит се увеличава поради увеличената употреба на имunosупресивни средства като ритуксимаб, кортикостероиди и други ле-

карства. Оториноларинголозите трябва директно да търсят употребата на имunosупресивни средства в анамнезата.

1.8.3. Болест на долните дихателни пътища, включително бронхиална астма във връзка с ХРС:

Като се има в предвид епидемиологичната и патофизиологична връзка между ХРС и болестите на ДДП, понятието за глобална болест на дихателните пътища придоби по-голямо внимание, което доведе до по-добра диагностика и терапевтични подходи.

Възпаление на ДДП често съществува при ХРС, като до 2/3 от пациентите с ХРС са засегнати от коморбидна астма, ХОББ или бронхиектазии. Съобщава се, че ендоскопската хирургия на синусите при астма, подобрява множеството ѝ клинични параметри, намалява честотата на пристъпите и брой хоспитализации, както и намалява употребата на орални инхалаторни кортикостероиди.

1.8.4. Муковисцидоза:

Муковисцидозата е генетично състояние, причинено от мутация в гена на регулатора на проводимостта на кистозната фиброза (CFTR), водеща до дефектни хлоридни канали, което води до хиперсекреция с > 2 пъти по-висок вискозитет. В Европа се прилагат национални скринингови програми при новородени за специфични генетични нарушения. Двустранната носна полипоза може да бъде клиничен показател.

За това, основна цел при лечението е предотвратяване или забавяне на хронични белодробни инфекции. Съществува взаимовръзка на бактерии, култивирани от параназалните синуси (въз основа на иригация, тампони или лигавични биопсии) и от белите дробове.

Лечението понастоящем е симптоматично, тъй като лечението на основния генетичен дефект е невъзможно. Въпреки това, новите възможности за лечение, като комбинацията от Ivacaftor (CFTR потенциатор) и Tezacaftor (селективен CFTR коректор), показват обещаващи резултати за подобряване качеството на живот.

Няколко проучвания са оценили ефекта на ендоскопската синус хирургия върху белодробната функция. Тя се препоръчва при пациенти без хронична белодробна инфекция или с трансплантиран бял дроб в опит да се ерадикират грам-отрицателните бактерии в околносните кухини, като по този начин се избягва или предотвратява повторна колонизация на белите дробове. Откриването им в синусите на ранен етап е важна стъпка към ерадикацията на бактериите. Употребата на локални антибиотици корелира с подобряване на симптоматиката и ендоскопската оценка.

1.8.5. Първична цилиарна дискинезия:

Първичната цилиарна дискинезия (ПЦД) е съвкупност от редки наследствени нарушения, които засягат подвижните реснички и се наследяват рецесивно по автозомно рецесивен начин. Situs inversus (т.е. синдром на Картагенер) често се представя и с нарушения на фертилитета, тъй като репродук-

тивният процес до голяма степен зависи от цилиарната функция. ПЦД е асоциирана с ХРСсНП при деца (15-30%). Тя предразполага към бактериални инфекции, често включващи *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *P. aeruginosa*.

При липса на сигурни клинични и параклинични критерии за диагностициране, потвърждаването на диагнозата само с клиничен преглед е предизвикателство. Електронно-микроскопският анализ на ресничките може да даде ценна информация за цилиарната ултраструктура и функция.

Трябва обаче да се отбележи, че ресничките могат да изглеждат нормални при пациенти, които се представят със симптоми, силно подсказващи за ПЦД поради мутации, които могат да изглеждат с нормална структура.

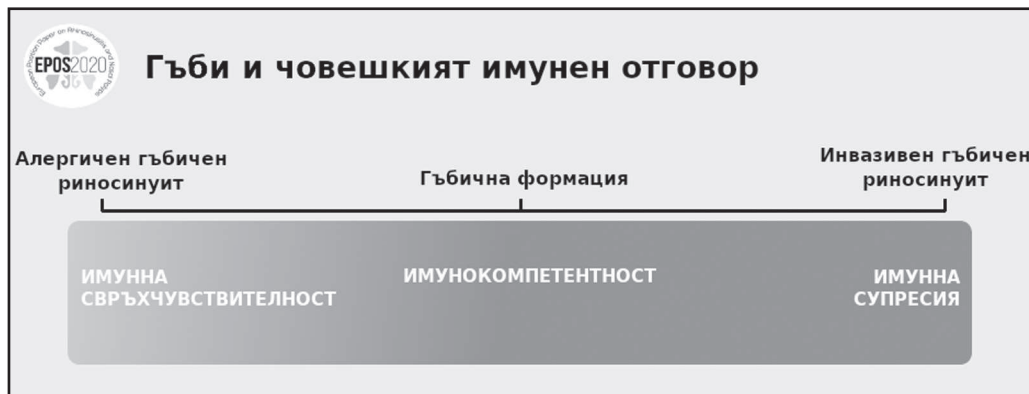
Редица изследвания показват, че издишаният азотен оксид (NO), особено нивата на производство на NO в носа, са ниски при пациенти с ПЦД. Граничната стойност на носния NO < 77nl/min може да отключи чувствителност и специфичност >99%.

Доказано е, че продължителната макролидна терапия води до значително подобрене в симптоматиката поради противовъзпалителните и имуномедиращите свойства на антибиотика. Оперативното лечение (ФЕСХ) се прилага, когато медикаментозната терапия е била неуспешна.

1.8.6. Гъбичен риносинусит:

Гъбичките са повсеместни в околната среда и чрез специализирани изследвания, те могат да бъдат открити в назалния мукус от почти всички здрави и болни синуси. Съществуват обаче няколко форми на риносинусити, които са свързани с гъбичките като патогени. В тези ситуации, обикновено имунното състояние на гостоприемника определя клиничната картина (Фигура 1.8.1.).

Фиг.1.8.1.



Имало е много дебати относно ролята на гъбичките в ХРСсНП. Има три фенотипа на ХРС, свързани с гъбички.

„Гъбичната топка“ представлява неинвазивна колекция от гъбични отломки. Последни проучвания показват, че анатомичните варианти не допринасят съществено за формирането им, което в максиларния синус е по-често

свързано със стоматологични интервенции. Неостеогенезата на стената на максиларния синус е често срещана и е независима от бактериалната инфекция. Изолираната максиларна или сфеноидална синусова опасификация е маркер за неоплазия при 18% и злокачествено заболяване при 7-10% от пациентите, така че клиницистите трябва да внимават с консервативното лечение и да имат нисък праг за ранна хирургична интервенция. Лечението остава хирургично, състоящо се в отстраняване на „гъбичната топка“ чрез подходяща антростомия.

Постоянната дисфункция на синусната кухина с мукостаза достига до 18% и затова някои автори предлагат медиална максилектомия. Инвазивният гъбичен риносинуит (ИГРС) почти винаги е асоцииран с имунокомпроментация, от които диабет (50%) и хематологични злокачествени заболявания (40%). Той се дефинира като всяко състояние, при което гъбичните хифи могат да се видят в лигавичната тъкан, демонстрирайки класическа ангиоинвазия или други инфилтративни модели, които водят до тромбоза, инфаркт на тъканите и некроза. Въпреки, че първоначално са описани няколко форми на инвазивно заболяване: грануломатозна, хронична и фулминантна, всички те потенциално представляват имунокомпрометирана реакция на гостоприемника към гъбите.

Най-разпространените патогенни причинители остават видовете *Zygomycetes* (*Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*) и *Aspergillus*. Едностранично рентгенологично заболяване е типично, но загубата на усилване на контраста при МРТ е по-чувствително (86%) от КТ (69%) за откриване на инвазивно гъбично заболяване. Серумният анализ чрез PCR (серум или цяла кръв) и/или галактоманан за инвазивна аспергилоза могат да бъдат полезни.

Съществуват три принципа за лечение:

1. Трябва да се започне системна противогъбична терапия;
2. Пациентите трябва да бъдат подложени на ендоскопски хирургически дебридмент на некротичната синуазална тъкан, което може да е необходимо да се повтори;
3. Иmunната супресия на пациента трябва да бъде намалена, когато е възможно.

Алергичният гъбичен риносинуит (АГРС) е вид полипоиден хроничен риносинуит, който се характеризира с наличието на еозинофилен муцин с неинвазивни гъбични хифи в синусите и свръхчувствителност тип I към гъбички. Експертната група на EPOS2020 обсъди дали терминът “еозинофилен гъбичен риносинуит” би бил по-подходящ термин, но беше прието, че “алергичният гъбичен риносинуит” трябва да се запази като основен термин поради обичайната употреба, като се отбелязва, че не всички случаи имат доказателства за алергична реакция към гъбички. Той представлява около 5-10% от случаите на ХРС.

В идеалния случай всички 5 от оригиналните Vent-Kuhn диагностични критерии трябва да бъдат изпълнени, за да се постави диагнозата, тъй като 3 от 5-те са често срещани в повечето случаи на ХРСНП. Тези основни кри-

терии се състоят от следното:

1. Носна полипоза;
2. Гъбички при оцветяване;
3. Еозинофилен муцин без гъбична инвазия в синусидалната тъкан;
4. Свръхчувствителност тип I към гъбички;
5. Характерни рентгенологични находки с диференциална плътност на меките тъкани при КТ сканиране с едностранно или анатомично дискретно засягане на синусите.

Второстепенните критерии включват костна ерозия, кристали на Pharcot Leuden, едностранно заболяване, периферна еозинофилия, положителна гъбична култура и липса на имунодефицит или диабет. КТ изследване показва плътно разположени хипердензитети в синусите с разширяване и ерозия на костните стени, докато при МРТ в T1 и в T2 образите се появяват празнини.

Основното лечение остава оперативното, тъй като медикаментозното лечение само по себе си обикновено не е ефективно. Въпреки това, пероралните стероиди както пре-, така и постоперативно са от полза. Небулизирани локални кортикостероиди намаляват рецидивите и алерген имунотерапията също е полезна при atopични пациенти, но проучванията са с недостатъчна достоверност. Има някои доказателства, че пероралните противогъбични лекарства могат да намалят рецидивите, но не подобряват симптомите.

Гъбичният риносинусит остава важен фенотип на ХРС в неговите инвазивни и неинвазивни форми. Клиницистите трябва да имат нисък праг за търсене на диагнозата му, особено при имунокомпрометираните. Основното лечение остава оперативное, въпреки че може да се комбинира с медикаментозни терапии. На Фигура 1.6.2. се представя интегриран клиничен подход за АГРС.

1.8.7. Васкулит:

Васкулитът често засяга ГДП и по-специално синусназалната област. Той засяга носа, белите дробове и бъбреците, но може да присъства във всяка човешка система с ограничени форми на заболяването.

2/3 от пациентите първоначално представят с УНГ-свързан симптом, от които по-голямата част са ринологични. Пациентите имат кори (75%), ринорея (70%), затруднено носно дишане (65%), кървене (59%), намалено обоняние (52%) и лицева болка (33%). Положителен с-ANP A тест и протеиназа-3 (PR3) ще потвърдят клиничната диагноза до 95% от пациентите.

Злоупотребата с кокаин под формата на назално „смъркане“ може да наподобява синусназалните симптоми на васкулита и да се позитивира с-ANP A и PR-3, което отчита трудна диференциация между състоянията. Съвременното имunosупресивно лечение е стратегия за комбинирана ремисия, индукция и поддържане. Носната иригация, локални интраназални кортикостероидни спрейове или кремове, напр. триамцинолон и/или назална маз с 25% капки глюкоза и глицерин, меден мехлем или воден гел, обикновено се препоръчват заедно с редовният дебридмент на корите. Възможната етиологична роля

на *Staphylococcus aureus* доведе до използването на дългосрочен перорален ко-тримаксазол (триметоприм-сулфаметоксазол) и локални антистафилококови кремове в носа. Реконструктивната хирургия има много ограничена роля и е свързана с лоши резултати, повече белези и сраствания, така че трябва да се прилага в краен случай. Еозинофилната грануломатоза с полиангинит (ЕГПА) (по-рано позната като синдром на Churg-Strauss) е рядка форма на васкулит, характеризираща се с астма в начална възраст, тежък ринит, носни полипи и други системни прояви в резултат на широко разпространена еозинофилна грануломатозна инфилтрация на тъканите. Трябва да се има предвид при всеки пациент с изразена периферна еозинофилия (обикновено >1500 клетки/ul или >10%). При повечето пациенти контролът на заболяването се постига с имunosупресивна терапия, обикновено перорален преднизолон ± цитотоксични лекарства (пулс циклофосфамид, азатиоприн, микофенолат мофетил и метотрексат), в зависимост от тежестта на заболяването.

Саркоидозата е хронично мултисистемно възпалително заболяване с неизвестна етиология, характеризиращо се с неказеиращ гранулом. Няма дефинитивен тест за саркоидоза, освен положителната биопсия. Кръвните тестове могат да включват повишени срумни и уринарни нива на калций, повишена алкална фосфатаза и повишен серумен ангиотензинконвертиращ ензим, но нито един от тях не е диагностичен (чувствителност 60%; специфичност 70%). Системните стероиди остават основното лечение при саркоидоза, макар че хидроксихлорохин, стероид-запазващи цитотоксични агенти (метотрексат, TNF-алфа антагонисти, инфликсимаб) се използват.

1.9. Роля на пациента, предиктивна стойност, прецизна медицина и приложение на консенсуса

1.9.1. Роля на пациента

Пациентът, във всеки отделен случай, има роля и взема участие в определянето и/или дискутирането на лечебния план, но също и в периода на проследяване след провеждане на медикаментозно или хирургично лечение. Данните относно ефекта от решенията на пациента върху резултатите от лечението на ХРС са много ограничени.

Пациентът играе основна роля при разработването на консенсусите най-вече от гледна точка на тяхната приложимост. В EPOS2020 за първи път се отразява неговата като основен фактор при определянето на бъдещето лечение. Пациентите имаха активна роля при изграждането на EPOS 2020.

Наскоро в Европа с успех бяха приложени мобилни инициативи за информиране на пациентите относно ХРС, правилното приложение на медикаментите и вариантите за лечение. И докато такива инициативи позволяват по-активно проследяване на пациентите с дистанционно мониториране на симптомите, влиянието на електронната (дистанционна) медицина върху резултатите от лечението на ХРС, все още трябва да се определи и докаже.

За отделния пациент, ролята му във взимане на решения (споделеното взима на решения) е един от четирите кардинални принципа на Прецизната Медицина. За да се подобри комплайънс е необходимо да се разясни целта на продължителното използване на медикаментите, както с цел да се контролират симптомите, така и за да се намали нуждата от нови оперативни интервенции. Необходимо е информацията за безопасността на медикаментите и инструкциите за употреба да е достъпна на всички езици. Тъй като лекарите, в много от случаите, разбират хроничния характер на заболяването на околоносните кухини и необходимостта от продължително лечение, то е много важно да споделят това с пациента още в самото начало. Целта на лечението е да се достигне адекватен контрол на симптомите с възможно най-минимални интервенции. В много от случаите това означава продължително използване на интраназални медикаменти, в други - повторно приложение на системна терапия или операции. В някои случаи контрол не може да бъде постигнат въпреки прилагането на оптималното лечение според медицината на доказателствата. За хроничния риносинусит е необичайно да се постигне излекуване с отсъствие на симптоми без приложението на медикаменти, с изключение на локализирано заболяване с курабилна причина като одонтогенния синусит.

1.9.2. Първична, вторична и третична профилактика на ХРС:

Превенцията бива първична, вторична и третична (може да се определи като). Първичната профилактика цели да намали заболеваемостта посредством избягването на контакта с рискови и провокиращи фактори. ХРС е хетерогенно заболяване, при което възпалението, мукоцилиарната дисфункция и промените в микробната флора си взаимодействат и играят различна роля във възникването на заболяването. Етиологията вероятно е мултифакторна и възможността за профилактика посредством фокусиране върху отделни специфични причини е различна в отделните подгрупи на заболяването. Професионалните и факторите на околната среда, особено излагането на цигарен дим, са от все по-голямо значение при първичната превенция. Ефектите на глобалното затопляне трябва внимателно да се следят.

Трябва да се имат предвид съпътстващите заболявания като алергия, астма и ГЕРБ. Генетичните и микробиологични фактори вероятно ще имат все по-голямо значение. Ранната диагноза и изборът на оптимално лечение са в основата на вторичната превенция. Оптимизирането на медикаментозното лечение и правилния избор на момента и обема на оперативната интервенция могат да подобрят резултатите. При третичната превенция е необходимо да се направи внимателна оценка на какво лечение се прилага, как се прилага и какъв е комплайънс. Развитието на електронната медицина и приложенията за пациенти подпомагат участието на пациентите в лечението и техния комплайънс.

Има някои проучвания, използващи big data, които показват, че ен-

доскопската хирургия намалява годишната заболеваемост от астма. Пациентите, които биват оперирани по-късно, може би по-често развиват астма, отколкото тези, които са оперирани по-рано. И накрая, много важна е превенцията на рецидивите на заболяването. Доказано е, че използването на интраназални кортикостероиди и след оперативната интервенция подобрява постоперативните резултати при ХРС, а при ХРС с полипоза намалява риска от рецидиви. В едно проучване комплайнса с постоперативната терапия 12 месеца след операцията е спаднал до едва 42%, въпреки поддържането на телефонен контакт с пациентите. Вероятно в бъдеще дигиталните технологии ще играят важна роля за подобряване на този показател. Възможни са и други начини за подобряване на комплайнса постоперативно като например поставянето на стентове, които отделят медикаменти продължително време. Един малък брой проучвания показват, че продължителното излагане на професионални дразнителни вещества може да повиши риска от рецидиви. Всеки фактор подозиран в етиологията на ХРС при отделния пациент трябва, когато е възможно да се адресира с цел да се намали риска от рецидив. За разлика от множеството проучвания на качеството на живот след прилагането на определено лечение, много малко проучвания отчитат задоволството на пациентите от резултатите след както са претърпяли само операция. Въпреки, че данните са ограничени, изглежда че предоперативната консултация има важна роля, за да се изградят реалистични очаквания относно резултатите от лечението с цел да се избегне незадоволство от пациента. Това е важно по отношение както на общото състояние така и на симптомите, които са най-важни за пациента, както и за оптимизиране на носните симптоми.

1.9.3. Предиция:

Няма проучвания, които да изследват естествения ход на ХРС, въпреки, че има някои доказателства за това, че забавянето на хирургичното лечение има неблагоприятен ефект. **В разрез с етичните норми, все пак очевидно има спешна нужда от по-задълбочено проучване на този въпрос.** Подобно на това, има много малко проучвания, които да предскажат успеха на медикаментозното лечение. По отношение очаквания резултат от оперативното лечение множество проучвания показват, че скалата SNOT-22 за оценка на симптомите предоперативно дава най-точна прогноза относно резултатите от операцията. Ревизиите винаги са свързани с по-незадоволителен резултат.

В случаите, когато нарушеното обоняние е основен симптом, отговорът към орални кортикостероиди може да предскаже резултатите от операцията. Предсказването на рецидивите зависи от множество фактори като възраст, пол, етнос, придружаващи заболявания и продължителност на ХРС. Изследването на нивата на еозинофилите в кръвта и тъканните е евтино и може да се използва с предиктивна цел относно рискът от рецидиви и необходимостта от таргетна терапия постоперативно.

1.9.4. Прецизна медицина

През 2015 г. президентът Обама стартира в САЩ инициативата „прецизна медицина“: „за предоставяне на точното лечение, в точния момент, по всяко време, за подходящия човек“. Принципите на прецизната медицина могат да се приложат в съществуващите алгоритми за лечението на възрастни с ХРС. Още при диагностицирането пациентът може да взема участие във взимането на решения относно лечението и може да се предвиди успехът от него. Прецизната медицина позволява да се взимат решения в реално време със същевременно приложението на хармонизирана грижа, базирана на качествени критерии и позволява пациента да бъде лекуван и наблюдаван по-прецизно и ефективно, за да може да се отговори на индивидуалните му нужди. Тя обединява клиницисти от множество свързани по между си специалности, учени и най-вече пациентите в колаборативно усилие за доставяне на най-ефективното и ефикасно лечение.

1.9.5. Приложение

Приложението на висококачествени консенсуси и становища е от основно значение за подобряване на клиничната практика и публичното здраве. Ние опитахме да направим EPOS2020 приложим като създадохме ясно и изчерпателно резюме с детайлни глави подкрепени със всички доказателства. Надяваме се, че това изпълнително резюме ще бъде преведено на всички езици. Освен това се свързахме с много ключови лидери на общественото мнение от цял свят, за да прегледаме и коментираме документа и включихме техните предложения в окончателния текст. Осъзнаваме, че не всички съвети в EPOS2020 може да се следва във всички здравни системи и социални обстоятелства. Ще бъде написан пълен план за изпълнение отделно от документа EPOS2020 в близко бъдеще.

1.10. Роля на фармацевтите

Този консенсус дава поглед на фармацевта върху риносинуита и предлага конкретни съвети как да бъдат разграничени и лекувани различните форми на ОРС (обикновена настинка, пост-вирусен риносинуит и остър бактериален риносинуит) и ХРС в противоречие с алергичен ринит. Специален акцент е поставен върху избягването на антибиотици при лечението на риносинуит и ролята, която фармацевтът може да има при съветването на пациентите относно правилното използване на назални спрейове.

1.11. Изследователски приоритети при риносинуит

В много аспекти на риносинуита доказателствата все още са с ниско качество и повечето от подглавите в EPOS2020 първоначално завършваха с: „необходими са повече изследвания, за да се предоставят висококачествени доказателства“.

2. Класификация, определения и терминология

2.1. Определения

2.1.1. Синусит срещу риносинусит:

Риносинуситът признава, че ринитът и синуситът съществуват едновременно и че физиологично и патофизиологично е трудно прави разлика между носа и синусите, макар и една зона може да бъде по-очевидно засегната от друга. Този термин е използван за първи път в началото на 90-те години и е широко приет в международен план. В първичната медицинска помощ личните лекари могат да правят разлика между риносинусит и ринит, при вторичните грижи УНГ хирурзите могат да различават между фенотиповете на риносинусит, а при третичните грижи, ринологите могат да правят разлика между ендотипите на риносинусит.

В първичната помощ пациентите със симптоми на запушване на носа, гноетечение, натиск, болка, липса на баротравма и промени в обонянието са вероятни да има само ринит. Освен това, тези, които са по-млади (<35 години) със сезонност, различни екзацербации на алергени и засягането на други места (конюнктива, белите дробове, кожата) има вероятност да имат ринит.

2.1.2. Клинично определение

2.1.2.1. Възрастни:

Риносинусит = възпаление на носа и параназалните синуси, характеризира се с два или повече симптома *, единият от които трябва да бъде или запушване на носа/ или назално гноетечение (предно/задно капково):

- ± лицева болка / натиск
- ± намаляване или загуба на обоняние и или
- ендоскопски признаци на:
 - назални полипи и/или
 - мукопурулентен секрет предимно от средния носов ход и/или
 - отоци/запушване на лигавицата предимно в средния меатус и/или
- КТ промени:
 - промени в лигавицата в рамките на остеометалния комплекс и/или синусите

Минималното удебеляване, включващо само 1 или 2 стени е малко вероятно да представлява риносинусит.

2.1.2.2. Деца:

Риносинусит = възпаление на носа и параназалните синуси, характеризира се с два или повече симптома, единият от които трябва да бъде или запушване на носа или ринорея (предна/задна - преобладаваща при децата):

- ± болка в лицето
- ± кашлица и или

- ендоскопски признаци на:
 - носни полипи и/или
 - мукопурулентен секрет предимно от средния меатус и/или
 - отоци/запушване на лигавицата предимно в средния носов ход и/или
- КТ промени:
 - промени в лигавицата в рамките на остеометалния комплекс и/или синусите.

2.1.3. Определение за епидемиологични изследвания и общи положения

2.1.3.1. Остър риносинусит (ОРС) при възрастни:

Острият риносинусит при възрастни се определя като: внезапна поява на два или повече симптома, единият от които трябва да бъде или запушване на носа или ринорея от носа:

- ± лицева болка/натиск,
- ± намаляване или загуба на мирис

за <12 седмици; с интервали без симптоми, ако проблемът е повтарящ се, с валидиране по телефона или преглед.

2.1.3.2. Остър риносинусит при деца:

Острият риносинусит при деца се определя като: внезапна поява на два или повече от симптомите:

- запушване на носа
- или обезцветени носни секрети
- или кашлица (през деня и през нощта)

за <12 седмици; с интервали без симптоми, ако проблемът се повтаря; с валидиране по телефона или преглед.

Трябва да се включат въпроси относно алергичните симптоми (напр. кихане, водниста ринорея, сърбеж в носа, в ушите и в очите, кашлица и др.).

2.1.3.3. Рецидивиращ остър риносинусит (РОРС):

ОРС може да възникне веднъж или повече от веднъж за определен период от време. Това обикновено се изразява като епизоди/година, но с ремисия на симптомите между епизодите. Повтарящият се ОРС (РОРС) се определя като ≥ 4 епизода годишно с интервали без симптоми.

2.1.3.3. Определение за хроничен риносинусит при възрастни:

Хроничният риносинусит (с или без носни полипи) при възрастни е определено като: наличие на два или повече симптома, единият от които трябва да бъде или запушване на носа или ринорея (предна/задна):

- ± лицева болка/натиск;
- ± намаляване или загуба на мирис;

за ≥ 12 седмици; с валидиране по телефона или преглед.

Трябва да се включат въпроси относно алергичните симптоми (напр. кихане, водниста ринорея, сърбеж в носа, в ушите и в очите, кашлица и др.)

2.1.3.4. Определение за хроничен риносинуит при деца:

Хроничен риносинуит (с или без носни полипи) при деца се определя като: наличие на два или повече симптома, единият от които трябва да бъде или запушване на носа или гноетечение (предно/задно):

- ± лицева болка / натиск;
- ± кашлица;

за >12 седмици; с валидиране по телефона или преглед.

2.1.4. Определение за изследване:

За изследователски цели острият риносинуит се определя според клинична дефиниция. Препоръчва се бактериология (секрет от максиларен синус, микробиологична култура от среден носов ход) и/или рентгенология (КТ), но не е задължителна. За изследователски цели, хроничният риносинуит се определя съгласно клиничната дефиниция и трябва да се основава на фенотипове и ендотипове, с и без предишна операция. Може да включва под-анализ за други съпътстващи заболявания.

2.1.4.1. Определение за хроничен риносинуит, когато не е извършена операция на синусите по-рано:

Хроничен риносинуит с носни полипи: двустранно, ендоскопски визуализирани в средния ход. Хроничен риносинуит без носни полипи: няма видими полипи в средния носов ход, ако е необходимо се прави ендоскопия отново след деконгестант. Това определение приема, че ХРС има спектър от заболявания, които включват полипоидна промяна в синусите и/или средния меатус, но изключва онези с заболявания, протичащи с полипи, част от които се представят и в носната кухина, за да се избегне припокриване.

2.1.4.2. Определение за хроничен риносинуит, когато е извършена синус хирургия:

След като операцията е променила анатомията на латералната стена, присъствието на полипи се определят като двустранни педукулирани лезии за разлика от неравната лигавица > 6 месеца след операцията по време на ендоскопското изследване. Всяко заболяване на лигавицата без явни полипи трябва да се разглежда като хроничен риносинуит без полипи.

2.1.4.3. Съпътстващи заболявания за анализ в научните изследвания:

Следните условия трябва да бъдат взети под внимание за анализ:

1. Влошено респираторно заболяване на базата на НСПВС. Аспириновата чувствителност при положителна орална, бронхиална или носен провокативен тест или при ясна анамнеза;

2. Астма/бронхиална хиперреактивност/хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)/бронхиектазии въз основа на симптоми, тестове за дихателна функция;

3. Алергия на базата на специфичен за серума специфичен имуноглобулин Е (IgE) или Skin Prick Test (SPT);
4. Общ IgE в серума (ефектът от лечението може да бъде повлиян от ниво IgE);
5. Нива на еозинофили в кръвта и тъканите.

2.1.4.4. Изключване от общи изследвания:

Пациентите със следните заболявания трябва да бъдат изключени от общи изследвания, но може да бъде предмет на конкретно проучване в зависимост от фенотипа:

1. Муковисцидоза, базирана на положителен тест за пот или ДНК-алели;
2. Груб имунодефицит (вроден или придобит);
3. Вродени мукоцилиарни проблеми (напр. първична цилиарна дискинезия (PCD));
4. Неинвазивни гъбични „топки“ и инвазивни гъбични заболявания;
5. Системни васкулити и грануломатозни заболявания;
6. Злоупотреба с кокаин;
7. Неоплазия

2.2. Класификация на ХРС

Авторите на EPOS2020 считат, че за дифузен ХРС, клиничните фенотипове са предимно еХРС и non-еХРС, определени от хистологичното количествено определяне на броя на еозинофилните, т.е. брой/високи нива на зрително поле, за което EPOS екипът се съгласи да бъде 10/hpf или по-висок.

За вторичните ХРС отново разделението е на локализирано или дифузно термини на първични и вторични (фигури 2.2.1. и 2.2.2.) и до разделят всяка на локализирана и дифузна болест въз основа на анатомичното разпределение. При първичния ХРС, заболяването се разглежда от доминиране на ендотип, или тип 2, или тип 2 (вж. 1.5.2.2.). След това клинично локализирания първичен ХРС се подразделя на две фенотипа - алергичен гъбичен риносинузит (АГРС) или изолиран еоплазия.

2.3. Продължителност (възрастни и деца)

2.3.1. Остра <12 седмици с внезапно начало и пълно повторно изявяване на симптомите (<4 седмици)

EPOS разпознава остри вирусни, остри пост-вирусни и остър бактериален риносинузит.

2.3.1.1. Остра хрема (настинка):

Остър вирусен риносинузит: продължителност на симптомите <10 дни

2.3.1.2. Остър пост-вирусен:

Увеличение на симптомите > 5 дни или постоянни симптоми > 10 дни с продължителност <12 седмици.

2.3.1.3. Остър бактериален:

Определя се от поне три симптома:

- обезцветен секрет;
- силна локална болка;
- треска > 38 °C;
- повишен CRP/СУЕ;

В много случаи на остър бактериален риносинусит, заболяването е едностранно.

2.3.2. Продължителен остър риносинусит:

Като цяло, остър риносинусит обикновено продължава максимум няколко седмици. В литературата са предложени редица различни класификации. Понякога се използва „подостър“, за да се запълни празнината между остри и хронични РС.

2.4. Тежест на заболяването

2.4.1. Тежест:

- Лек = VAS 0-3
- Умерено = VAS > 3-7
- Тежка = VAS > 7-10

Въз основа на VAS 0-10 (не е обезпокоително до най-лошото мислене) VAS > 5 засяга QoL на пациента (валидиран само при ХРС за възрастни). Степента на тежест на VAS корелира със SNOT 22.

2.4.2. SCUAD: Тежка хронична болест на горните дихателни пътища:

Пациенти, чиито симптоми са неадекватно контролирани въпреки адекватното (т.е. ефективно, безопасно, приемливо) консервативно лечение. Тук се включват: тежка неконтролирана алергия, ринит, неалергичен ринит, хроничен риносинусит, или професионални заболявания на дихателните пътища. Определя се от нарушено качество на живот (QoL), социално функциониране, сън, представяне в училище/ работа.

2.5. Обостряне срещу рецидив:

Обостряне: влошаване [Оксфордски английски речник] - предполага увеличаване на проблема на фона на заболяването както при остро обостряне на хроничен риносинусит (АЕХРС).

Авторите на EPOS смятат, че терминът „обостряне на ХРС“ е по-подходящ и също в съответствие с термина, използван при други респираторни заболявания, като астма.

2.7. Фенотип:

Организъм, различим от другите по клинични признаци, напр. НСПВ с клинични симптоми, ендоскопия, ± НП, ± КТ.

2.8. Ендотип:

Характеристики в рамките на индивида, напр. повишен IgE, IL-5, еозинофилия, периостин и въз основа на патофизиологичен механизъм.

2.9. Съпътстващи заболявания:

2.10. Консервативно лечение:

2.10.1. Максимално

Най-възможното, най-оптималното.

2.10.2. Подходящо

Най-подходящото в конкретните обстоятелства.

2.10.3. Адекватно

Задоволително или подходящо като количество, достатъчно, за да се получи желан ефект.

2.10.4. Достатъчно

Същото като адекватно.

2.10.5. По преценка

Специфични или адаптирани за конкретно състояние или лице (както в прецизна персонализирана медицина).

2.10.6. Най-добре

Най-доброто, с най-високо качество, превъзхождащо, идеално, перфектно.

2.10.7. Оптимално

Що се отнася до “най-доброто”! От тези термини „подходяща медицинска терапия“ е предпочитаният вариант на ЕРО2020.

2.11. Хирургично лечение

2.11.1. Полипектомия:

Отстраняване на полипи от носа или от околоносната кухина без промяна на костната анатомия.

2.11.2. Минимално инвазивна:

Отстраняване на най-малко тъкани, съвместимо с клинично подобрене, опазване на лигавицата.

2.11.3. „Пълен ФЕСХ“:

Голям отвор на синусите, включително предна и задна етмоидектомия, средни меатални антростомии, сфеноидотомия и отвор на челния синус (напр. Draf IIa).

2.11.4. „Удължен ФЕСХ“:

Използва се в същия контекст като „пълен“ (напр. Draf III), но може да включва и разширение извън границите на синусите, т.е. основа на черепа, орбита, fossa pterygopalatine и fossa infratemporalis.

2.11.5. “Радикален ФЕСХ”:

Също така се използва в същия контекст като „пълен“, но може да включва значителни отстраняване на възпалена/дисфункционална лигавица.

2.11.6. “Функционална ФЕСХ”:

Предполага възстановяване на физиологията на синусите и трябва да изпълни следните критерии:

- Отваряне на синусната кухина с разширение на естествения остиум;
- Позволява адекватна синусна вентилация;
- Улеснява мукоцилиарния клирънс;
- Улеснява вливането на локални терапии в синусите.

2.12. Качество на живот: Стандартът на здраве, комфорт и щастие, изпитвани от индивид или група.

2.13. Резултати: Резултати - субективни/обективни; пациент; генетично/специфично за болестта.

2.14. Назален душ/промивка/изплакване

2.14.1. Душ: Воден душ, прилаган за прочистване на кухините.

2.14.2. Промиване: Терапевтично измиване на синусите.

2.14.3. Напояване: Измиване или промиване на ранева повърхност или отвор на кухина с поток от вода.

2.14.4. Изплакване: За почистване чрез измиване с течност.

Експертната група ЕРО2020 предпочита „напояване“ или „изплакване“.

2.15. Имуномодулация и имунотерапия

Имуномодулацията обхваща всички терапевтични интервенции, насочени към модифициране на имунния отговор и е предпочитана от ЕРОS2020. При лечението на риносинусит, то обхваща използването на биологични агенти и макролиди. Имунотерапията е лечение за стимулиране или възстановяване на способността на имунната система да се бори с инфекции и заболявания или профилактика на заболяване (като автоимунна болест, алергия или тумори).

2.16. Алергия

2.16.1. Алергия

Вреден имунен отговор на човешкото тяло към дадено вещество, особено определена храна, прашец, козина или прах, към които има свръхчувствителност.

2.16.2. Алергичен ринит

Симптоматично IgE-възпаление на носната лигавица в резултат на въвеждане на алерген при сенсibiliзиран индивид.

2.16.3. Ентопия или локален алергичен ринит (LAR)

Фенотип на алергичен ринит, характеризиращ се с локализиран алергичен носен отговор при пациенти с отрицателен кожен тест. Диагнозата се основава на положителен отговор при назална алергенна провокация.

2.17. Продължителност на антибиотичния курс

2.17.1. Къс период: Прилага се за всичко от 2-3-5-7-10-14 дни.

2.17.2. Дългосрочен период: > 2 седмици, т.е. 4, 6, 8, 10, 12 и т.н. до години.

EPOS2020 счита, че 4 седмици или по-малко би било „краткосрочно“, ако приемем това, че в общата практика продължителността обикновено е <10 дни и > 4 седмици ще се считат за “дългосрочен период”. Краткосрочните курсове обикновено се провеждат за остра бактериална инфекция, докато дългосрочните курсове целят имуномодуляция.

2.18. Други определения

2.18.1. Еозинофилен гъбичен риносинусит срещу „алергичен“ гъбичен риносинусит

Общият термин за гъбичен риносинусит е основен, но при условие, че „алергичния“ гъбичен риносинусит трябва да се запази като основен термин поради често използване, като се признае, че не всички случаи имат доказателства на алергична реакция към гъбички напр. положителен кожна проба и/или специфичен IgE.

2.18.2. Еозинофилен риносинусит (eXPC)

Изисква количествено определяне на броя на еозинофилите, т.е. брой / зрително поле, което варира в литературата [8-12/hpf (400x)] . За стандарт се прие 10/hpf.

2.19. Концепция за контрол на ХРС

Основната цел на всяко лечение, особено при хронични заболявания, е да се постигне и поддържа клиничен контрол, който може да се определя като

болестно състояние, при което пациентът няма симптоми или симптомите му не оказват влияние върху качеството на живот

Ключови точки | Какво ново след EPOS 2012

- Критериите са преразгледани в EPOS2020 за определяне на контролирани, частично контролирани и неконтролирани ХРС.
- От публикуването на третата актуализация на EPOS през 2012 г., само няколко проучвания прилагат предложените критерии за оценка на текущия контрол на заболяванията и резултатите от тези проучвания все още изискват допълнителна психометрична валидация (включително вътрешна последователност, отзивчивост и известни групови разлики).
 - Като се има предвид значението на концепцията за контрол на заболяването, както от клинична, така и от научна гледна точка, все още остава необходимостта от златен стандарт за оценка на контрола на заболяванията при ХРС.
 - Резултатите от предишни проучвания и препоръките за бъдещи изследвания могат да се надяват да улеснят валидирането в бъдеще, заедно с идването на mHealth технологии.

3. Тежест на острия и хроничен риносинусит

3.1. Качество на живот

3.1.1. Тежест на ОРС:

Направени са сравнително малко проучвания върху въздействието на ОРС върху качеството на живот, за разлика от множество проведени такива върху преките и непреките разходи при хроничен риносинусит. Това е, вероятно, в резултат на краткотрайната продължителност на заболяването, поради което пациентите обикновено бързо се връщат към своя нормален начин на живот. От проведени проучвания се докладват симптоми, от които не може да се установят съществени различия между ОРС и ОБРС. В проспективно проучване на 150 възрастни пациенти с ОРС 88% от пациентите съобщават за болка и дискомфорт, а 43% са имали затруднения при извършване на нормални ежедневни дейности в началото на ОРС. Към 15-ия ден само 31,5% съобщават за болка или дискомфорт. Проучване на 1585 възрастни, диагностицирани с остър риносинусит, установява, че най-честите симптоми са умерена до тежка назална обструкция (80,4%), болка в лицето (74,5%), ринорея (70,4%) и главоболие (63,6%). Симптомите имат умерен до значителен ефект върху ежедневните дейности (71,6% от пациентите), свободното време (63,1%) и професионалните/ училищни дейности (59,2%). За разлика от възрастните, при децата кашлицата е най-разпространеният симптом. Проспективно проучване върху 2610 пациенти, диагностицирани с ОРС по критериите EPOS2012, разделя пациентите на вирусни ОРС (36%) и пост-вирусен ОРС (63%). Оценката на тежестта на симптомите при клиничен преглед установява, че 2% съобщават за леки симптоми в началото на

заболяването, 51% за умерени симптоми и 44% за тежки симптоми. Няма значителна разлика в честотата на назална обструкция (98 срещу 97%), ринорейата (95 срещу 94%), лицевата болка (76 срещу 77%) или загуба на мирис (59 срещу 63%) между вирусните и пост-вирусните групи. Установява се, че пациентите с остър риносинусит (който не е бил ясно дефиниран) съобщават за нарушено качество на живот, сравнени с контролна популация, не са загнати толкова силно, колкото пациентите с хроничен риносинусит

3.1.2. Тежест на ХРС:

Тежестта на ХРС е свързана с широк спектър от симптоми в сино-назалния, слуховия, сънния и общия домен. Като водещи симптоми се считат запушване на носа, оток на лигавицата, секреция (която може да е и в носоглътката), промяна в обонянието, болка в лицевата област и тежест в главата. В проучване на случаен принцип върху пациенти в първичната медицинска помощ 11,9% от възрастните, включени в извадката, отговарят на критериите за риносинусит. След шест месеца симптомите остават постоянни при 4,7% от изследваната група, което предполага наличието на ХРС.

Използването на EPOS критерии за идентифициране на ХРС върху общи групи от населението при преференциално избиране на тези с назална обструкция и/или секреция показва висока степен на разпространение, но предоставя ограничена представа за тежестта на пациентите с ХРС в първичната медицинска помощ.

По-голямата част от проучванията, оценяващи разпространението и тежестта на симптомите, анализират отговорите при пациенти, насочени към специализирана помощ, или тези, подложени на оперативно лечение, поради което тези симптоми се определят като, по-резистентни на лечение в първичната медицинска помощ.

Проучванията на пациенти, наблюдавани в УНГ амбулатории и тези, които избират операция на синусите, показват, че основните симптоми се отчитат като най-тежки и най-разпространени. Назалната обструкция и промяна в обонянието и вкуса са едновременно най-тежките и преобладаващи симптоми при пациенти с ХРС. Болката в лицевата област и секретията от носа се отчитат също толкова значими, колкото променените мирис и вкус. Умората и нарушеният сън също са силно разпространени.

Пациентите с ХРС (без носна полипоза) определят като най-важни симптоми за повлияване след операция, както следва - 93% посочват запушването на носа като „изключително“ или „много“ важно, следват мирис/вкус, гъст назален секрет, необходимост от издухване от носа, постназална секреция и нарушен сън (диапазон 61-72%) .

При пациенти от УНГ клиники, наличието на водещите симптоми, има висока прогностична стойност и чувствителност, но ниска специфичност за диагностика на ХРС. 50% от пациентите, които съобщават за симптоми на ХРС подложени на КТ на глава по повод различни оплаквания, имат нормални КТ сканирания. Асимптоматичните промени са също често срещано явление при КТ изображения.

Отделните симптоми не могат да се използват за надеждно разграничаване между ХРС и други състояния, въпреки че наличието на хипосмия е насочващо за ХРС, докато болката в лицето не толкова.

Общата оценка на тежестта на симптомите очевидно е силно зависима от популацията. Пациентите, очакващи оперативно лечение отчитат тежестта на симптомите в умерен до тежък диапазон.

Доказано е, че ХРС влияе върху качеството на живот. В забележителна публикация Gliklich и Metson демонстрират въздействието на ХРС върху глобалното качество на живот, като установяват, че ХРС има по-голямо въздействие върху социалното функциониране отколкото ангина или хроничната сърдечна недостатъчност.

Пациентите с ХРС използват повече рецепти, но са с по-малък болничен престой. Доказано е, че тежестта на симптомите се влияе от пола, като жените съобщават за по-голяма тежест на симптомите и въздействие върху качеството им на живот. Наличието на коморбидно депресивно заболяване специфично за ХРС допълнително по-влошава качеството на живот.

Тежестта на симптомите може да бъде частично определена от тежестта на заболяването, но е допълнително модифицирана от присъщите характеристики на пациента (пол, етническа принадлежност, религиозни и културни вярвания), съпътстващи заболявания и външни характеристики като социално-икономически фактори и системи за подкрепа.

Това, вероятно, обяснява несъответствието, което често се среща между оценките за тежест на обективната и определяната от пациентите тежест.

3.2. Разходи за риносинусит:

Изследванията относно социално-икономическото въздействие на риносинусита са нововъзникващо поле в науката. ХРСб/сНП е често срещано състояние с дългосрочни последици, както по отношение на медицинските, така и на хирургичните лечения, свързаните с тях общи разходи, както и въздействието на заболяването върху производителността на пациентите и годините на живот, коригирани с качеството му. Общите разходи често се разделят на преки и непреки, където преките разходи се отнасят главно до традиционните разходи за здравеопазване, като посещения на лекар, медицинска терапия и хирургия, докато непреки разходи се отнасят главно до загуба на производителност. Предполага се, че за ХРС общите разходи надвишават \$ 30 млрд. годишно в САЩ, като \$ 20 млрд. се отчитат като косвени разходи.

3.2.1.1. Преки разходи за хроничен риносинусит:

През 2009 г. Bhattacharyya публикува оценка на икономическата тежест на болните от риносинусит. Данните са извлечени от Националното проучване за 10-годишен период от 1997-2006 г. в САЩ. Едногодишното разпространение на заболяванията показва, че една четвърт (23%) от пациентите с ХРС са посетили отделение за спешна медицинска помощ, една трета (34%) са посетили медицински специалист, повече от половината (56%) харчат 500

\$ годишно за здравеопазване.

Разходите за здравеопазване са били значително по-големи при риносинусит, отколкото при други заболявания като язвена болест, остра астма и сенна хрема.

В Европа две проучвания докладват за преките разходи на ХРС, Wahid et al. отчита 2974 £ за разходи за първична и вторична грижа, екстраполирани за период от година, в сравнение с 555 £ в контролната група. Lourijsen et al. установява годишни преки разходи от 1501 € годишно при група пациенти с ХРСсНП.

Преки разходи за ХРС се увеличават в САЩ, откъдето произхождат повечето оценки. През 1999 г. Ray et al. изчислява общите преки разходи в САЩ на близо 6 милиарда долара годишно. През 2017 г. Rudmik установява, че общите преки разходи за ХРС са се увеличили до между \$ 10 и 13 млрд., или \$ 2609 на пациент годишно. Тези пациенти са с 43% повече извънболнични и с 25% повече спешни посещения при лекар, отколкото пациенти без ХРС. Преките разходи за лечение на един пациент с ХРС са с 6% повече от тези на средния възрастен, сравним с други хронични заболявания като астма.

В Европа проучване, проведено от van Agthoven, установява, че преките разходи на пациент, лекуван в университетска болница за тежък хроничен риносинусит, са 1861€ годишно. Въздействието на полипите в носа върху преките разходи също е предмет на интерес. В Швеция Berggren оценява разходите за лечение на ХРСсНП с будезонид, последван от синусова хирургия, когато е показана, спрямо директна операция, последвана от будезонид. Относно хирургическата интервенция е направено сравнение между стационарен ФЕСХ, кабинетна полипектомия под локална седация и в кабинетна полипектомия под местна упойка.

Назалното кортикостероидно лечение годишно струва 409-602 €, с операция: от 67 € за полипектомия под локална анестезия до 976 евро ФЕСХ в стационар. В САЩ проучването на Bhattacharyya от 2009 г. дава оценка на допълнителната тежест при наличие на назалните полипи при ХРС.

Определени са три групи: една с ХРС без назални полипи ХРСбНП втора група с ХРС с назални полипи (ХРСсНП) и трета с ХРС с повтарящи се носни полипи след операция. При групите със и без назални полипи не се установява разлика в разходите за посещения на лекар и разходите за лекарства. Отчитат се по-високи разходи за третата група от \$ 866 в сравнение с \$ 570 за група 1 и \$ 565 за група 2.

През 2019 г. годишните допълнителни разходи са били с 11 507 \$ по-високи за пациентите с ХРСсНП спрямо тези без ХРС. По-високи са разходите отчетени в подгрупите от пациенти с ХРСсНП, подложени на (ФЕСХ), с коморбидна диагноза астма, получаващи перорални кортикостероиди или макролиди, спрямо общата група на ХРСсНП.

Това проучване не включва пациенти лекувани с биологични препарати. Най-високите преки разходи са свързани с пациенти, които са имали повтаряща се полипоза след операция.

Оценката на допълнителните преки разходи е важна за определяне на разходите, пряко свързани с управлението на ХРС. През 2011 г. данните показват, че пациентите с ХРС са имали 3,5 допълнителни посещения в лекарски кабинет и 5,5 допълнителни рецепти в сравнение с пациенти без ХРС.

Това допълнително използване на здравната система води до по-големи разходи; пациент с ХРС би имал значително нарастване на разходите за здравеопазване от приблизително \$ 800 годишно, състоящо се от \$ 346 (\pm \$ 130) за разходи в офиса, \$ 397 (\pm \$ 88) за разходи по рецепта и \$ 90 (\pm \$ 24) за самостоятелно - разходи.

ХРС води до допълнителни директни разходи за здравеопазване от 2500 € на пациент годишно. Преките разходи са свързани с тежестта на ХРС. Bhattacharyya и сътр. отчита разходите за управление на ХРС през годината преди и след ендоскопска хирургия на синусите (ESS). Пациентите с назални полипи са изключени от това проучване. Всички разходи за използване на здравни грижи, свързани със синусите, са включени в проучването (лекарства, посещения в кабинета, диагностична оценка с рентген и ендоскопия).

Резултатите показват, че през годината, предшестваща ESS, разходите се увеличават до приблизително 2500 \$ с явно увеличение през шестте месеца, пряко предшестващи ESS; първите три месеца отчитат \$ 361, а последните три месеца отчитат \$ 1,965. Това се дължи на увеличаването на посещенията в кабинета, диагностичните изследвания и употребата на лекарства. Увеличението на лекарствата, отпускани с рецепта, се дължи предимно на по-високата употреба на антибиотици; от \$ 75 през първите 3 мес. до \$ 225 през вторите три месеца. ESS-процедурата и 45-дневният период след процедурата възлизат на 7726 \$. През първата година след ESS разходите падат с \$ 885 до средно \$ 1564 на година. През втората година след процедурата те намаляват допълнително \$ 446 до \$ 1118 на година.

Това намаление се дължи най-вече на по-малко посещения при лекар; отбелязва се малка промяна в разходите за противовъзпалително лекарство. Ендоскопската хирургия на синусите е скъпа, но води до намаляване на преките разходи през следващите две следоперативни години. Хирургията за ХРС носи значителни преки разходи и зависи от географията. Въз основа на литературата, преките разходи за ESS в САЩ варират между 8500 и 11000 \$. Преките разходи обаче са по-ниски в Канада (3700 \$), Тайван (1900 \$) и Индия (1100 \$), като всички тези преки разходи са измерени през 2016 г.

Пациентите с повтарящ се остър риносинуит имат средни преки разходи за здравеопазване от 1091 \$ годишно (САЩ 2012).

3.2.1.2. Преки разходи за остър риносинуит:

Докато повечето специалисти по УНГ отделят голяма част от клиничното си време за лечение на ХРС, острият риносинуит се среща както в не-текуща (остър бактериален риносинуит, ОБРС), така и в рецидивираща форма (повтарящ се остър риносинуит, РОРС). За разходите, свързани с РОРС, се знае много по-малко. През 2004 г. Anand изчислява, че в САЩ има приблизително 20 милиона случая на ОБРС годишно.

Въпреки това, ROPC се лекува по-често от ринолога и се счита, че 1 на 3000 възрастни страдат от ROPC. През 2012 г. Bhattacharyya установява, че ROPC изисква средно 5,6 посещения на здравно заведение годишно и 9,4 изпълнени рецепти (40% антибиотик). Само при 20% от пациентите е проведена ендоскопия или КТ сканиране, което показва, че е вероятно малка част от тези пациенти да са били насочени за оценка от специалисти по УНГ.

Годишните директни разходи за един пациент, при повтарящ се остър риносинусит (ROPC), са средно 1091 \$ годишно: \$ 210 за антибиотици, \$ 452 за други рецепти, свързани със синусите, \$ 47 за изображения и \$ 382 за други разходи за посещение. Изследванията на преките медицински разходи за риносинусит показват огромна социално-икономическа тежест.

3.2.2 Непреки разходи при остър и хроничен риносинусит:

Интересно е, че косвените разходи за риносинусит са много по-големи от преките разходи. Тъй като 85% от пациентите с риносинусит са в трудоспособна възраст (диапазон: 18-65 години), косвените разходи, като пропуснати работни дни и намалена производителност на труда, значително увеличават икономическата тежест на заболяването.

Риносинуситът е едно от 10^{-те} най-скъпи здравни условия за работодателите в САЩ. Goetzel et al. се опитва да определи количествено косвените разходи за риносинусит.

Проучването им от 2003 г. довежда до това, че риносинуситът е обявен за едно от 10^{-те} най-скъпи здравни условия за работодателите в САЩ. Използвана е голяма база данни с множество работодатели за проследяване на застрахователни искове чрез здравно осигуряване на служителите, неприсъствени дни и краткосрочни искове за неработоспособност.

При голям обем на извадката (~ 375 000 служители), общите плащания за здравеопазване на служител годишно за риносинусит (както остър, така и хроничен) са 60,17 \$, 46% от които идват от разходите за отсъствия и инвалидност.

Тези цифри повишават разходите на работодателите, като се пренебрегват разходите, направени от други страни. Значително се подценява икономическа тежест на болестта. Непреките разходи представляват по-голямата част от общите разходи за риносинусит.

Национално проучване от 1994 г. сочи, че броят на пропуснатите работни дни поради риносинусит е 12,5 милиона, а дните с ограничена активност са 58,7 милиона дни. В своето проучване от 2003 г. Bhattacharyya използва анкети, попълнени от 322 пациенти, за да оцени преките и косвените разходи за хроничен риносинусит.

Пациентите попълват анкета, оценяваща симптомите на заболяването, подробно описвайки употребата на лекарства и количествено определящо пропуснатите работни дни, свързани с ХРС. В доклада се стига до заключението, че разходите за лечение на ХРС на пациент възлизат на 1539 \$ годишно, като 40% от тези разходи са косвени.

Проучването е проследено през 2009 г. и 2012 г., обхваща близо 315 000 лица и съобщава, че пациентите с риносинусит са пропускали средно 5,7 дни работа годишно. Като цяло общите непреки разходи на ХРС се изчисляват

над 20 милиарда долара годишно в САЩ.

В Европа Wahid отчита общ брой пропуснати работни дни от 18,7 на пациент годишно. Lourijssen установява общи непреки разходи от 5659 € на пациент/година. По последни данни пациентите, които се считат кандидати за ESS, избрали да продължат медикаментозната терапия, не показват подобрене в средните показатели за производителност, докато пациентите, избрали ESS, показват значително подобрене в производителността.

4. Остър риносинусит, включващ простуда и рецидивиращи остри риносинусити при възрастни и деца

4.4. Патопатология на острия риносинусит

Острият риносинусит (ОРС) в зависимост от етиология, продължителност и тежест, се подразделя на остър вирусен риносинусит, поствирусен риносинусит и остър бактериален риносинусит (ОБРС). ОБРС често се предхожда от остър вирусен риносинусит или обикновена настинка.

Тежестта на ОРС е в пряка зависимост както от щама и вирулентността на отделните вируси, така и от редица фактори, свързани с гостоприемника (предразполагащи състояния) - възраст, параметри на защита на гостоприемника (имунна недостатъчност), предишна инфекция или имунизация, съществуващо възпаление на лигавицата в следствие излагане на алергени, патогени или други рискови фактори от околната среда и анатомични деформации на носа и синусите.

Патогенезата и патопатологията на ОРС все - още не са напълно изяснени. Основна причина за това е липсата на проспективни клинични и лабораторни изследвания, извършвани по време на естествения курс на ОРС при пациенти.

Повечето докладвани резултати са от проучвания върху доброволци, *in vitro* изследване на човешка тъкан или клетъчни линии и опитни животни. Тези резултати все - още не са валидирани при хора с естествено придобита вирусна инфекция и ОРС.

Патогенезата и възпалителните механизми на вирусната, след вирусната инфекция и ОБРС могат значително да се припокриват, както и тяхното клинично представяне.

4.4.1. Вирусен риносинусит:

Вирусният риносинусит (или обикновената настинка) по дефиниция е остър ринит, предизвикан от респираторни вируси - риновирус (RV), респираторно синцитиален (RSV), грипен (IFV), коронавирус (CorV), парагрип (PIV), аденовирус (AdeV) и ентеровирус (EV). RV и CorV са най-разпространените вируси, изолирани при около 50% от възрастните пациенти с диагноза вирусен ОРС.

При децата разнообразието от вируси е по-голямо - освен рино- и коронавируси, относително често се изолират RSV, парагрипни и аденовируси. С разработката на по-чувствителни техники за откриване и скрининг, могат да бъдат открити по-голям брой вируси.

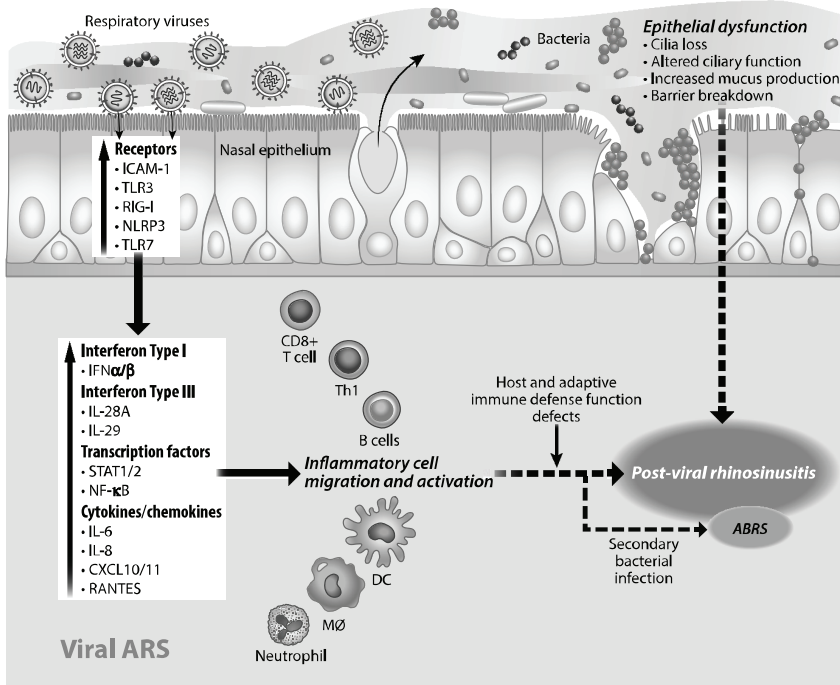
Въпреки това, сравнително трудно е да се идентифицират ключовите вируси, които причиняват или обострят ОРС в клиничната практика. Поствирусните ОРС и ОБРС често се предхождат от остър вирусен риносинусит или обикновена настинка.

4.4.1.1 Епител на носа:

Рецепторите: Носът е основен портал за навлизане на респираторни вируси в организма и неговият епител е стартов таргет за репликация на вируса в дихателните пътища. Носният епител обаче, е и активен компонент на първоначалните отговори на гостоприемника срещу вирусна инфекция. Назалните епителни клетки експресират множество рецептори, разпознаващи специфични вируси - междуклетъчна адхезионна молекула-1 (ICAM-1), тол-подобен рецептор 3 (TLR3) (101), α -2,3 - свързана сиалова киселина (α -2,3-SA) / α -2,6-SA, съдържащ рецептор (102), индуцируем с ретинова киселина ген 1 (RIG-1, известен също като DDX58) и MDA4 (известен също като IFIH1) (103).

При инфекцията, вирусът влиза чрез медирана от рецепторите ендцитоза, последвана от експресия и репликация на вирусен геном в рамките на часове след заразяването

(Фигура 4.4.1.).



Фигура 4.4.1. Каскадата на възпалението, инициирана в епителните клетки на носа води до увреждане на инфилтриращите клетки, оток, екстравазация на течност, образуване на слюз и обструкция на синусите - процес стоящ в основата на поствирусните ОРС и подходяща основа за бактериална суперинфекция (ОБРС).

Носният епител е основният портал за навлизане на респираторни вируси в организма и първи тагет за репликация на вируса в дихателните пътища. Той служи като механична бариера за защита от фактори на околната среда, микроорганизми и токсини, но също така участва в борбата с външните агенти чрез активиране на вродени и придобити имунни реакции. RV инфекцията повишава експресията на ICAM-1 чрез IL-1 β и механизми, зависими от нуклеарен фактор капа - В (NF- κ B), като засилва директно инфекциозността и стимулира възпалителната инфилтрация в клетките. В назалния епител по-високата експресия на α -2,3-SA и α -2,6-SA е свързана с по-активно навлизане на вирусите на грипа (птичи и сезонни грипни вируси), отколкото в нормалната носна лигавица.

В култура *in vitro* на диференцирани назални, трахеални и бронхиални клетки, α -2,3-SA са разположени в клетки с цилии, а α -2,6-SA рецепторите в клетки без цилии. Грипният вирус вероятно атакува по-лесно клетки без цилии в носа.

Имунни отговори

Взаимодействията между назалния епител и нахлуващите патогени играят ключова роля за прогресията на заболяването и последващите имунни отговори срещу вируса, като по този начин влияят върху тежестта на протичане на заболяването (борбата с инфекцията на ниво носен епител). Много изследвания показват, че назалният епител активно задейства вродени имунни реакции и също така модулира придобит имунитет срещу тези вируси. Носният епителен специфичен транскриптомичен знак (подпис) може значително да повлияе имунните реакции надолу по веригата, което е определящо за тежестта на патологията и евентуалните усложнения при респираторна инфекция. В допълнение, респираторните вируси имат способността да увреждат ресничките и да нарушават плътността на връзката между епителните клетки чрез модулиране на ZO-1, клавдин-1 и оклудин в епителната бариера на дихателните пътища.

Назалните епителни клетки притежават собствен репертоар от имунни реакции и активно предотвратяват увреждането на дихателните пътища от патогени. При инфекция те не само отделят антимикробни повърхностно активни вещества и слуз, за да забавят предаването на патогени в дихателните пътища, но и експресират и секретират различни цитокини и хемокини, за да стимулират имунните реакции срещу нахлуващи патогени.

В проучване *in vitro* на инфектирани с H3N2 (Ai-chi / 7) първични назални епителни клетки на човек, са установени:

- 1) високоефективна динамика на репликация на вируса, започваща още на четвъртия час след инфекцията (hpi - часове след инфектиране);
- 2) много бърза експресия на четири основни рецептора за разпознаване на патогени (PRRs) - RIG-I, NLRP3, TLR3 и TLR7;
- 3) експоненциално повишени IFN- α 2, IFN- β , IL-28A и IL-29 (8 до 72 hpi)
- 4) бързо производство и освобождаване както на хемокини (IP-10, CXCL11 и RANTES), така и на медиатори на възпалението, включително

IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α и TGF β (24-72 hpi);

5) индексите на увреждане и смърт на клетките показват постоянен спад в жизнеспособността, целостта и скоростта на оцеляване от 16 до 72 hpi.

Тези резултати демонстрират количествено отношението вирус - гостоприемник, капацитетът на предаване и вирулентността на респираторните вируси в горните дихателни пътища.

Транскриптомични знаци (подписи)

Транскриптомичните промени в заразените назални епителни клетки разкриват диференциална регулация на 11 таргета (CD38, HERC5, HERC6, IFI6, IFI1, LGALS3BP, LY6E, MX1, PARP12, RTP4, ZBP1), създавайки специфични за вируса белези. Тези ключови транскриптомични подписи по време на грип се инициират в носа и потенциално дават възможност назалният епителен отговор да бъде използван за бърза и чувствителна, молекулярно базирана диагностика за откриването на грип. Последните проучвания подчертават силната експресия на интерферон ламбда (IFN- λ , включително IL-28A и IL29) като важен фактор за диференциране на грипния от други вируси.

Различните вируси често показват сходни транскриптомични подписи, но степента и времето на изява са различни. Например, риновирусите експресират много по-слаби подписи в сравнение с грипните, а причинители като RSV са склонни да предизвикат значително по - устойчив отговор след инфекция в сравнение с други вируси. Проучванията за диференциране на патогенния механизъм на различните респираторни вируси са от основно значение, защото дават възможност за предвиждане тежестта на инфекцията. Бързото диференциране на вида на вируса би предоставило по-добри възможности за управление на симптомите при ОРС.

Цилиарен епител

Клинични проучвания, проведени в миналото, демонстрираха значително и дълготрайно (до 32 дни) увреждане на функциите на носния мукоцилиарен клирънс - намаляване броя на цилиарните клетки, умерена и относително краткотрайна промяна в честотата на тласъците и междуклетъчната синхронизация при пациенти с обикновена настинка. По-нови проучвания потвърждават сигнификантно нарушена цилиогенеза след вирусни инфекции, която постоянно води до загуба на реснички и клетъчни ултраструктурни нарушения в ресничестите клетки (цитоплазмено кървене, оточни митохондрии).

Изследвания *in vitro* на човешки назални епителни клетъчни модели демонстрират, че понижаването на цилиогенезния маркер Foxj1 и увеличаването на маркера Mucin5AC от чашковидните клетки при инфекция с риновирус (клон RV16) са показателни за променена мукоцилиарна функция. В друго проучване е установено, че RSV инфектира приоритетно ресничките клетки в носения епител. Част от протеините (F и G) на RSV се пренасят в ресничките между 24 и 48 час след заразяването, което резултира в значителна загуба на реснички на петия ден след инфекцията. При грип,

инфекцията е последвана от апоптотична и некротична клетъчна смърт, със следствие загубата на епител, включително ресничест и увреждане на цилиарната функция.

Чашковидни клетки

Носната лигавица е покрита със слузен слой с дебелина от 10 до 15 μm . Този слой се продуцира от чашковидните клетки в епитела и субмукозните серомуцинозни жлези. Секретите от синусите са смес от гликопротеини, други железисти продукти и плазмени протеини. Носният секрет е богат на лизозим, лактоферин, албумин, секреторни инхибитори на левкопротеазата и мукопротеини. При идеалния случай, веднага след проникване на вируса в носа, се предизвиква бърза имунна реакция, която завършва с ранно вирусно елиминиране и минимално увреждане на гостоприемника. Обичайно обаче, каскадата на възпалението, инициирана от епителните клетки, води до увреждане на тъканите, представлящо се с оток, хиперемия, екстравазация на течности и запушване на изходните отвори на синусите, с последствие възникване или изостряне на ОРС.

Приема се, че симптомите на обикновена настинка са резултат от освобождаване на медиатори на възпалението (брадикинин и TAME - естеразна активност (не хистамин) в носната лигавица. Отчита се и нахлуване на плазма, включително големи свързващи протеини като фибриноген и $\alpha 2$ -макроглобулин, които транспортират различни цитокини, както при обикновена настинка, така и при алергичен ринит. Доказано е, че риновирусната инфекция индуцира хиперсекреция на слуз, което трансформира воднистата ринорея в обилна мукоидна секреция.

Взаимодействието между вируса и чашковидните клетки има съществено значение за тежестта на симптомите при ОРС. Например, производството на MUC5AC от чашковидните клетки се увеличава след RV и RSV инфекция, докато MUC5B се увеличава след инфекция с човешки метапневмовирус (hMPV). При инфекция с грипен вирус чашковидните клетки произвеждат богати на сиалова киселина гликопротеинови примамки в слузния слой, за да се предотврати свързването на грипа с епителните клетки. Вирусът обаче, преодолява слузния слой, посредством разцепване на сиаловата киселина чрез ензима невраминидаза. Това „разцепване“ допринася за вторична бактериална суперинфекция на ОРС, защото фрагментите от сиалова киселина са допълнителни източници на хранителни вещества за бактерии като *S. Pneumoniae*. Ролята на чашковидните клетки в патогенезата на ОРС е сложна и многостранна. Нужни са допълнителни контролирани изследвания с подходящи модели, за да се установи какво е участието им в процеса на възпаление при други видове вируси.

Други фактори

Другите фактори, като разтворими химически фактори, кинини, азотен оксид, нервна стимулация и невромедиатори, които могат да играят важна роля в патофизиологията или патогенезата на вирусен риносинусит, бяха подробно разгледани в EPOS2012.

Някои мембранни, свързани муцини (MUC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC12, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17, MUC20 и MUC21), които се експресират по епитела на лигавицата, за разлика от секреторните муцини, експресирани от чашковидните клетки, също играят роля при вирусен ОРС. Например, MUC1 при грипна инфекция е свързан с последващите възпалителни реакции, докато MUC4 и MUC16 играят роля при формирането на защитна бариера срещу нахлуващи патогени.

4.4.2. Поствирусен риносинуит:

В EPOS 2012 г. е въведен терминът „следвирусен ОРС“, включващ феномена на увеличаване на симптомите след петия ден или персистиращи симптоми след 10 дни от началото на инфекция, с продължителност по-малка от 12 седмици. Патофизиологията и патогенните механизми на поствирусния риносинуит остават неясни. Вирусната инфекция на носа и синусите предизвиква множество промени - инфилтрация на тъкани, активиране на различни възпалителни клетки в синуназалната лигавица, дефекти във функциите на гостоприемника и/или адаптивната имунна защита, което повишава риска от бактериална суперинфекция. При повечето пациенти, поствирусният риносинуит е различна времева рамка за възстановяване от един епизод на ОРС. Той не е показател за развитие на бактериална инфекция и относително малък процент от пациентите с ОРС развиват истински ОБРС.

4.4.3. Остър бактериален риносинуит:

Острият бактериален риносинуит ОБРС е относително рядко усложнение на вирусните инфекции на горните дихателни пътища. Основна причина за бактериална суперинфекция е причиненото от вируса увреждане на лигавицата с нарушение на мукоцилиарната функция.

Бактериалните и гъбичните инфекции на носа и синусите обичайно възникват на фона или след вирусни инфекции. Най-честите бактериални причинители на риносинуити са *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. RV-1b способства за суперпониране на *Staphylococcus aureus* в носа и синусите, посредством потенцирано от вируса освобождаване на IL-6 и IL-8 и свръхекспресия на ICAM-1. RV инфекцията също насърчава експресията на клетъчните адхезионни молекули и бактериалната адхезия към първични респираторни епителни клетки на човека.

В допълнение, при наслагване на *Aspergillus* в инфектирани с RV епителни клетки от назофаринкса, се повишава експресията на TNF- α .

Вирусната инфекция на носната лигавица обичайно активира каскадата на възпалението, която е причина за симптомите на настинка, но от друга страна формира и основата на имунологичната защита. Процесът на изчистване от вируса генерира мъртви епителни и инфилтриращи клетки.

Степента на тези промени в носния епител значително влияе на имунните реакции надолу по веригата и на хомеостазата, които определят те-

жестта на респираторната инфекция и усложненията.

Създава се среда, подходяща за вторични бактериални инфекции (*Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*), което изостря симптомите на ОРС, иницирани от вирусна инфекция.

Предполага се, че след бактериално предизвикателство, респираторната вирусна инфекция индуцира производството на интерферони тип I (IFNs), а инхибира набирането на циркулиращи неутрофили и макрофаги в белия дроб, диференцирането на антибактериални Т - хелпери 17 (TH17) или други видове Т-хелпери (TH1 и TH2). Това потенцира гостоприемството към вторична бактериална инфекция.

Производството на интерлевкин-10 (IL-10) от ефекторни Т лимфоцити специфични за грипния вирус, инхибира способността на клетките от вродения имунитет, по-специално макрофагите, да убиват бактериите.

Доказано е също, че прякото взаимодействие на клетки от вродения имунитет - макрофаги, неутрофили и НК - клетки с грипния вирус, потиска способността им да поемат и убиват бактерии.

Инфекцията със *S. pneumoniae* обичайно се свързва с обострянето на вирусни инфекции. Проучванията показват, че грипната инфекция променя генната експресия на *S. pneumoniae*, насърчавайки разпръскването на патогена от биофилмите върху носната лигавица. На същия принцип и други респираторни вируси могат да предизвикват разпръскване на *S. pneumoniae* в лигавицата на дихателните пътища.

4.4.4. Механизъм за защита на гостоприемника:

Антивирусният имунен отговор включва вродени и придобити компоненти и изисква координираните действия на много различни видове клетки - неутрофили, макрофаги, еозинофили, дендритни клетки, епителни клетки, мастоцити, естествени клетки убийци, В- и Т-лимфоцити. В координирането на отделните компоненти участват множество цитокини и хемокини.

Предполага се, че при вирусна инфекция, отговорът на Т-хелпер 1 (Th1) се иницира от вродения имунен отговор на епитела чрез толоподобни рецептори 3,7 и 9 (TLR 3, TLR7 и TLR9). В зависимост от вида на вируса, патогенчувствителните молекули от своя страна активират производството и секрецията на нуклеарен фактор-кВ (NF-кВ), интерферон-β (IFN-β), фактора на туморна некроза - α (TNFα) и интерлевкини -1β, 6 и 8 (IL-1β, IL-6 и IL-8), които са мощни индуктори на неутрофили и макрофаги. Първоначалното въздействие на неутрофилите срещу заразени с вируси клетки е в основата на клиничната изява на заболяването - ранните симптоми на остра респираторна вирусна инфекция. Последващата секреция на TNFα и интерферон-γ (IFN-γ) води до увеличаване на Th1 и цитотоксичните Т-клетки, които изчистват вирусните патогени и заразените клетки.

Производството на IFNγ от грип-вирус-специфични ефекторни Т-клетки намалява експресията на MARCO (macrophage receptor with collagenous structure) от алвеоларните макрофаги и инхибира поглъщането на бактерии

от тези клетки. Чрез секретията на IFN тип I (IFN- α/β) от заразените клетки на първата линия, съседните незаразени клетки получават сигнал да задействат антивирусните си механизми. IFN- β участва в регулирането на антивирусните протеини, индуцирането на апоптоза за инхибиране на вирусна репликация и отстраняването на заразените клетки в дихателни пътища при RV инфекция.

Доказано е още, че тип III интерферони (IFN) (IL-28A и IL-29) са силно чувствителни на H3N2 инфекция - отговорите им са налични още на 4 час след заразяването и достигат максимум на 24-48 hpi. Познавайки антивирусните отговори, свързани с отделянето на интерферони в носния епител, ще можем да диференцираме различните причинители.

Епителните клетки предизвикват бърз тип 1 възпалителен отговор срещу инвазивни вируси, особено при грип. Освен това, назалните клетки могат да инициират обмяна на информация (cross-talk) между вроден и придобит имунитет чрез усилено производство на адаптивни имуно-активиращи цитокини и хемокини.

Проведено наскоро проучване доказва, че H3N2 инфекция на носния епител, води до значително повишаване на интерфероните (IFN- α , IFN- γ , IL-29), провъзпалителните цитокини (TNF- α , BDNF, IL-3) и свързаните с вируса хемокини (IP-10, MCP-3, I-TAC, MIG), откриваеми още 24 часа след инфекцията. Това води до бързо активиране на моноцити, NK-клетки и T-клетки от вродения имуноен отговор (MAIT и $\gamma\delta$ T-клетки), очевидно с CD38 + и / или CD69 + регулация.

Разбирането в дълбочина на преобладаващия тип и основните механизми на възпалението на лигавицата, предизвикано от вирусни инфекции, ще ни позволи да определим цели и начини за по-добър контрол на хроничните възпалителни заболявания на дихателните пътища.

Съществуват и критични нарушения във функциите на носния епител, свързани с множество метаболитни и ДНК реакции на увреждане от грипния вирус, които не се отчитат в кръвни или серумни проби. Търсенето на методи за допълнително обследване на такива намаления на метаболитната функция и свързаните с тях метаболити на мястото на първичната грипна инфекция, може да бъде интересна област за бъдещо изследване, за да разберем връзката им с вирусната репликация и имунните функции.

Какво е новото в настоящия, в сравнение с EPOS 2012 ?

В EPOS2020 са много повече експерименталните данни в подкрепа на факта, че назалният епител е основният портал за въвеждане на респираторни вируси в организма, както и активен компонент в първоначалните реакции на гостоприемника срещу вирусна инфекция.

Каскадата на възпалението иницирирана от назалните епителни клетки, води до увреждане на инфилтриращите клетки, оток, хиперемия, екстравазация на течност, образуване на слуз и запушване на изходните отвори на синусите, което резултира в следвирусен ОРС и относително рядко, но води до ОБРС.

4.5. Диагноза и диференциална диагноза на ОРС при възрастни и деца

4.5.1. Актуализация от EPOS 2012:

Към днешна дата диагностиката и диференциалната диагноза на ОРС не са се променили съществено, но има повече доказателства за разпространението на симптомите и прогнозната стойност на отделните и комбинирани симптоми при диагностиката на ОРС и /или ОБРС. Тази актуализация отразява тази нова информация. Поствирусният ОРС е често срещано състояние, наблюдавано обикновено след вирусна инфекция на горните дихателни пътища.

4.5.2. Въведение:

Разпространението на ЕРЗОС и други скорошни ръководства, наблягащи на възпалителния характер на ОРС и въвеждането на стандартизирани диагностичните критерии и изследвания, доведе до по-адекватна диагностика и подход в някои, но не във всички случаи от клиничната практика. Недоразбирането на характера на възпалителния процес при ОРС и притеснението във връзка с риска от септични усложнения при нелекувана бактериална инфекция, са водещите причини за продължаващата прекомерна употреба на антибиотици при ОРС.

Резултатите от проучванията показват обаче, че усложненията са редки, обичайно се проявяват рано в хода на заболяването с тежки симптоми и антибиотичното лечение на ОРС в общата практика не предотвратява усложненията.

Клиничните ръководства постулират, че при неусложнени случаи, ОРС се диагностицира по клинични критерии и не са необходими допълнителни изследвания. При по-специални групи пациенти и при тези с тежки или атипични симптоми, влизат в съображение описаните по-долу допълнителни диагностични процедури. Обичайно ОРС е изолирано клинично събитие, с тенденция към самоограничаване, но в някои случаи може и да рецидивира.

4.5.3. Клиничната диагноза ОРС:

Клиничната диагноза в първичната медицинска помощ се поставя на база остроото начало на типичните симптоми - запушване на носа, ринорея, лицева болка или тежест и намалено обоняние. В условията на първичната помощ и за епидемиологични проучвания, ОРС се дефинира на база симптоматика без подробен УНГ преглед и/или образна диагностика. Състоянието се дефинира като ОРС ако продължителността на симптомите до 12 седмици.

ОРС се подразделя на:

- „остър вирусен риносинуит“ (синоним на „обикновена настинка“), при който продължителността на симптомите е <10 дни, има тенденция към самоограничаване и често не се представя на клиницистите,

- „остър поствирусен риносинуит“ - диагнозата се основава на засилване

на симптомите след 5 дни и/или персистиране на симптомите след 10 дни .

- „остър бактериален риносинусит“ - диагнозата се поставя на база наличие на поне три симптома / признака - обезцветена слуз от носа, силна локална болка, температура $> 38^{\circ}\text{C}$, повишени поне двукратно CRP/СУЕ.

4.5.3.1. Оценка на симптомите на ОРС:

Повечето остри вирусни инфекции на ГДП имат склонност към самоограничаване. Диагнозата следвирусен ОРС не трябва да бъде поставяна при продължителност на симптомите под 10 дни, освен ако няма ясно влошаване на симптомите след петия ден. Субективната оценка на ОРС при възрастни се основава на присъствието и тежестта на симптомите:

- Конгестия на носното дишане
- Ринорея или постназално натичане, често мукопурулентно
- Болка или напрежение в областта на лицето, главоболие
- Намалено/липсващо обоняние

Освен локалните, често налични са симптоми от други органи и системи.

Групата асоциирани симптоми включва:

- локални симптоми - дразнене във фаринкса, ларинкса и трахеята, болки в гърлото, дисфония и /или кашлица
- общи симптоми - сънливост, общо неразположение и фебрилитет.

Към днешна дата, надеждните доказателства за относителната честота на различни симптоми при ОРС все-още са малко. Индивидуалните вариации в общия модел на протичане са много. Малка част от пациентите с гноен риносинусит, без съпътстващо заболяване на белия дроб, се оплакват от кашлица. При пациенти със съмнение за инфекция на синусите, болката в лицето или зъбите (особено ако е едностранна) е показателна за остър максиларен синусит, но трябва състоянието да бъде допълнително потвърдено чрез максиларна антрална аспирация или рентгенография на синуса. Симптомите на ОРС се появяват рязко, без анамнеза за скорошни други симптоми от носа и синусите. Анамнеза за внезапно влошаване на вече съществуващи симптоми предполага обостряне на хроничен риносинусит, който трябва да бъде диагностициран по сходни критерии и да се лекува по подобен на ОРС начин. При деца, острият риносинусит се дефинира като внезапна поява на два или повече от следните симптоми: обструкция на носа/запушване/сгъстяване или обезцветяване на носния секрет и/или кашлица (през деня и нощта) с продължителност < 12 седмици.

Субективната оценка трябва да отчита тежестта и продължителността на симптомите. Препоръчителен метод за оценка на тежестта на симптомите е използването на визуално - аналогова скала (VAS) - пациентът записва на скала от 1 до 10 тежестта, на която субективно оценява съответния симптом. Налични са специфични въпросници за измерване степента на засягане на качеството на живот, но не се използват често в клиничната практика. Добрият клиницист обаче, оценява неофициално въздействието на ОРС върху своя пациент, като елемент от цялостната клинична оценка. VAS могат да бъдат използвани за оценка на общата и индивидуалната тежест на симпто-

мите или пациентите могат да бъдат помолени просто да оценят симптомите си като отсъстващи, леки, умерени или тежки. Съобщавано от пациента гноетечение от носа е сред препоръчителните диагностични критерии за остър бактериален риносинусит. Личните лекари приемат такава анамнеза като приоритетна характеристика, показваща необходимостта от използване на антибиотици. Обективно обаче, няма добра корелация между процента на докладван от пациентите гноен назален секрет (LR+1.3) и установен такъв при физикално изследване (LR+0.88). Затова консенсусите не подкрепят лечение с антибиотици само на база анамнеза за гноен секрет.

Болката в лицето или зъбите, особено когато е едностранна, е показателна за остър максиларен синусит. Задръжката на секрет в синусите при пациенти със съмнение за бактериална инфекция може да бъде потвърдена чрез максиларна антрална аспирация или рентгенографии на синуса. Болката при навеждане, в горната зъбна редица и челюстта, особено когато е едностранна, често се тълкува от личните лекари като показател за по-тежко заболяване и основание за лечение с антибиотици. Наличието на болка в горната челюст има положително съотношение с вероятността за наличие на остър бактериален риносинусит, което нарежда този симптом сред най-убедителните предиктори. При ОРС може да се насложи бактериална инфекция, но в повечето случаи включването на антибиотиците имат малък ефект върху хода на заболяването.

4.5.3.2. Клинични правила за прогнозиране на бактериално заболяване

Редица изследвания се опитват да предоставят на клиницистите комбинации от симптоми и признаци, предсказващи по-тежко заболяване (по-специално бактериална инфекция) и вероятността за отговор към антибиотици. Скорошен мета-анализ се опита да комбинира всички тези изследвания. При такъв тип анализ обаче, много важно за прогнозата е да се избере подходящата популация (пациенти от първичната медицинска помощ с най-малко 10 дни симптоми или засилване на симптомите след пет дни, за които личният лекар е преценил, че е необходимо антибиотично лечение) и точния златен стандарт за провеждане на проучването.

Групата EPOS през 2007 г. решават да основават своите съвети върху проучването на Lindbaek, което приемало наличието на ниво - линия или пълна непрозрачност в синусите при СТ сканиране като златен стандарт при лекувани на първата линия пациенти, за които лекарят е приел, че ОРС се нуждае от антибиотици. Ние не считаме, че аномалии при СТ сканиране като цяло или аномалии при рентген или ултразвук на синусите са добри златни стандарти, както и не считаме, че пациентите изпратени за антрална пункция до УНГ са идеалната популация за обследване. Поради тази причина, решихме да се придържаме към предложенията, направени в по-ранните версии на EPOS, а именно:

Наличие на поне три от пет симптома - обезцветен секрет от носа, силна

локална болка, повишена температура, повишени ESR и/или CRP.

Считаме, че проучването трябва да определи най-добрите клинични прогностни критерии, сред внимателно подбрана популация.

4.5.3.3. Клиничен преглед

Предна риноскопия

Самостоятелно предната риноскопия не е много информативно изследване, но тя трябва да се извършва при първичния преглед на пациента, като част от клиничната оценка при съмнение за ОРС. Чрез предна риноскопия могат да бъдат установени признаци на възпаление в носа, оток на лигавицата, гноен секрет от носа и понякога да се открият по-рано неподозирани находки като полипи или анатомични аномалии.

Температура

Наличието на температура $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ е стигма за по-тежко заболяване и предполага необходимост от по-активно лечение, особено в съчетание с по-тежки други симптоми. Температура $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ статистически значимо корелира с наличието на положителна бактериологична култура, получена чрез аспирация или промивка на синуса, като приоритетно се изолират *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

Оглед и палпиране на синусите

Острият риносинусит не води до подуване или зачервяване в лицево-челюстната област, освен ако не е от зъбен произход (относителен дял 0,97). Данните за наличието на локална болка (повишена чувствителност) са неубедителни.

Назална ендоскопия

Носната ендоскопия обикновено не се предлага в условията на първична помощ, поради което резултатите от нея не се включват при признаците на клиничната диагноза на ОРС.

C-реактивен протеин (CRP)

CRP е хематологичен биомаркер (предлага се като бърз тест в комплектите за тестване на пациенти) и се повишава при бактериална инфекция. Използването му се препоръчва при инфекции на дихателните пътища, като помощно средство за отдиференциране на бактериална инфекция и ограничаване на ненужната употреба на антибиотици. Ниският или нормален CRP е индикация за малка вероятност от бактериална инфекция и употребата на антибиотици при такива пациенти не е наложителна.

Използването на стойностите на CRP при избора на лечение на пациенти с ИГДП показва намаляване на употребата на антибиотици без промяна на резултатите от лечението (не са докладвани повече усложнения, удължаване на лечението и т.н.). Нивата на CRP сигнификантно корелират и с промените в синусите при КТ сканиранет.

Повишеният CRP предсказва положителна бактериална култура при пункция или промивка на синусите.

Прокалцитонин

Прокалцитонинът също се препоръчва като хематологичен биомаркер, показващ бактериална инфекция и с право намира място като инструмент за правилен подбор на пациенти с инфекции на дихателните пътища, чието състояние налага лечение с антибиотици. Проведено наскоро проучване, демонстрира резултати от две рандомизирани контролирани проучвания, целящи да намалят предписването на антибиотици чрез използване стойностите на прокалцитонин като водещ маркер. Проучването демонстрира намалена употреба на антибиотици без вредно въздействие върху клиничните резултати от лечението.

Скорост на утаяване на еритроцитите и плазмен вискозитет

Маркери на възпалението и плазмен вискозитет се повишават съществено при ОБРС и се приема, че обективно отразяват тежестта на заболяването и могат да бъдат използвани при оценка необходимостта от по-агресивно лечение по подобен на CRP начин. Нивата на СУЕ добре корелират и с резултатите от образните изследвания при ОРС (251) - СУЕ > 10 предполага ниво в синуса (течност) при Ro - графия или непрозрачност в синусите при КТ сканиране. Повишеното СУЕ има положителен коефициент на вероятност за риносинусит, като по-високите нива, увеличават вероятността от наличие на риносинусит. Допълнителни изследвания като образна диагностика, микробиология и изследване на назален азотен оксид не се изискват при диагностицирането на ОРС в рутинната практика.

4.5.3.4. Диференциална диагноза на ОРС в клиничната практика

Симптомите на ОРС са неспецифични и могат да се припокриват с редица други състояния, от които трябва да се отдиференцират.

Вирусна инфекция на горните дихателни пътища

Симптомите на обикновената настинка и на самоограничаващи се вирусни ГДП се припокриват със симптомите на поствирусния ОРС. На практика, повечето епизоди на следвирусен ОРС започват като вирусни ГДП, но заболяването е по-продължително (>10 дни) или с влошаващи се симптоми след 5 ден. Най-често простудните заболявания са свързани с риновирусна инфекция. Изразени симптоми има около 3 дни и по-голямата част от пациентите не търсят медицинска помощ. Диагнозата е клинична. Разумният подход е симптоматично лечение и успокояване на пациента.

Алергичен ринит

АР засяга поне 10-20% от възрастното население в света. Той е най-честата форма на неинфекциозен ринит и представлява IgE-медиран имунен отговор срещу алергени. Тъй като лигавиците на носа и параназалните синуси са един консорциум, блокирането на остиумите води до риносинусит, който не съществува без ринит. На тази основа, АР може да бъде част от алергичен риносинусит, със сходни с тези на ОРС симптоми (и ХРС). Симптомите на АР включват ринорея (не гнойна), запушване на носа, назален сърбеж и кихане, които са обратими спонтанно или след лечение. АР се подразделя на “интермитентен” или “персистиращ”. Интермитентният ринит може да се появи внезапно, в отговор на излагане на конкретен алерген

и да причини диагностично объркване между АР и ОРС. Сезонният АР се предизвиква от голямо разнообразие от алергени на открито (като прашец или плесени) или други алергени (напр. котешки и кучешки пърхот) и внезапно излагане на такива аероалергени могат да причинят остро начало на симптомите. При АР обикновено има анамнеза за подобни симптоми в отговор на подобни експозиции, често със сезонен характер.

Неспецифичните дразнители като замърсяване на въздуха и вирусна инфекция могат да влошат симптомите при пациенти с АР. Разграничаването на АР от ОРС се извършва главно въз основа на анамнеза за алергия, атопия и излагане на алерген (обикновено аероалерген), към който пациентът е сенсibiliзиран. Очните симптоми са често срещани при АР (по-специално при пациенти, алергични към алергени на открито), но не и при ОРС. Мукопурулентна ринорея, болката, запушване на носа без други симптоми и аномията не са чести при АР. Положителните диагностични тестове за АР (кожни и кръвни тестове), могат да се считат за изясняване на диагнозата.

Заболявания на зъбите

Пациентите с възпаления на зъбите често се обръщат за помощ към лекарите от първичната медицинска помощ във връзка с недобре локализирана болка в областта на лицето, със или без температура и зъбобол. Липсата на други свързани с ОРС симптоми като ринорея, секреция от носа и проблем с обонянето правят ОРС по-малко вероятна диагноза, въпреки че в някои случаи, съмнението може да продължи. За изясняване на диагнозата може да се наложи дентална оценка и зъбна рентгенография. ОРС се среща по-често при пациенти с проблемни зъби и значителна част от симптомите на двата проблема се припокриват.

Синдроми на лицева болка

Редица заболявания могат да се проявят остро с болки в лицето и носни симптоми, включително мигрена и клъстерно главоболие.

Васкулити

Автоимунните васкулити, като грануломатоза със засягане на съдовете, еозинофилна грануломатоза с полиангитит или саркоидоза, могат да ангажират носа и синусите и в редки случаи е възможно да започнат остро. Наличието на други насочващи симптоми и нетипичния клиничен ход, може да предупреди клинициста за алтернативни диагнози.

Остър инвазивен гъбичен риносинусит

При имunosупресирани пациенти и при диабетици с не добре контролирано заболяване, острият инвазивен гъбичен риносинусит може да се прояви по подобен начин на ОРС, но с тежки и бързо прогресиращи симптоми

. При подозрение за това заболяване е необходим по-агресивен диагностичен подход, тъй като забавянето на лечението рязко влошава прогнозата.

Изтичане на цереброспинална течност от носа

Едностранныя водниста ринорея е рядко срещана и трябва да предизвика съмнение за изтичане на цереброспинална течност .

4.5.3.5. Предупредителни признаци за усложнения при ОБРС:

Септичните усложнения при ОБРС налагат спешна медицинска помощ и изискват незабавно разпознаване от общопрактикуващите лекари и насочване към специалист за оценка.

Резултатите от проучванията показват, че тези усложнения се появяват рядко, но рано в хода на заболяването и не се влияят от употребата или неизползването на антибиотици на етап първична помощ. Усложненията от ОРС не са чести, но ранната им идентификация е от животоспасяващо значение. Те се появяват рано в хода на заболяването и лекарите трябва да бъдат бдителни за опасните признаци и симптоми.

Таблица 4.5.1. Предупредителни симптоми за усложнения при ОРС, изискващи незабавно насочване за хоспитализация

Периорбитален оток/зачервяване
Изместване на очната ябълка
Двойно виждане
Офталмоплегия
Намалена зрителна острота
Тежко едностранно или двустранно челно главоболие
Оток на челото
Признаци на менингит
Неврологични признаци
Намалена ориентация на пациента

4.5.4. Диагностика на ОРС в специализираната помощ:

По-вероятно е неусложнените ОРС да потърсят лечение при лекарите по първична медицинска помощ. При някои здравни системи обаче, пациентите имат възможност да потърсят помощ при специалист още в началото на заболяването или да бъдат насочени рано за специализирана оценка (обикновено при ринолог или УНГ специалист). По принцип диагнозата може да бъде поставена клинично, като се използват същите критерии, описани по-горе, но специалистът разполага с възможност и за по-подробни изследвания, с цел максимално точна диагностика (назална ендоскопия и образна диагностика).

Незабавно насочване и/или хоспитализация са показани при наличие всеки от симптомите, изброени в Таблица 4.5.1

4.5.5. Диагностика на ОРС при специални условия

4.5.5.1. Поставяне на диагнозата и проследяване при проучване:

Изследователската дейност (проучване) обичайно налага по-официална диагноза. Често се изисква определена комбинация от симптоми, находки

от образна диагностика, резултати от изследвания и бактериологични проби (получени от средния носов ход или от пункция на синуса) за потвърждаване на диагнозата - условия предварително заложи в протокола на изследването. Използваните диагностични критерии трябва да бъдат посочени в протоколите на проучването, за да позволят сравнение на резултатите между различните обследвания.

4.5.5.2. Диагностика на ОРС в отделенията за интензивно лечение:

ОБРС е често срещан в отделенията за интензивно лечение, поради множеството рискови фактори при пациентите в тези структури (назо-гастрални сонди, механична вентилация, намалени защитни сили, продължителна лежача поза) и прогнозата на заболяването е значително по-лоша при такъв тип пациенти. Често в процеса са ангажирани множество синуси.

Това налага по-агресивни диагностични подходи, като КТ сканиране за потвърждаване на диагнозата и пункция на синуси, която е безопасна в квалифицирани ръце и може да предостави важна микробиологична информация за потвърждаване на диагнозата и удачна терапия.

4.5.5.3. Диагностика на ОРС при имуносупресирани пациенти:

Имунокомпрометираните пациенти са много по-уязвими от усложненията на ОБРС. Необходим е по-агресивен диагностичен подход. Острият инвазивен гъбичен риносинуит е сериозно заболяване с висока смъртност и изисква бърза диагностика и лечение чрез отворена или ендоскопска хирургия на синусите. Диагнозата обикновено е хистопатологична, което налага ранна ендоскопска оценка с биопсия, ако съществува съмнение за такова заболяване.

4.5.6. Заключение:

Острият риносинуит може да бъде разделен на вирусен (обикновена настинка), следвирусен и остър бактериален риносинуит в зависимост от продължителността и тежестта на симптомите. Налични са множество наскоро проведени проучвания, които на база обследване на симптомите доказват, че употребата на антибиотици не е наложителна при много висок процент от пациентите, но са необходими допълнителни проучвания с цел още по-голямо намаляване на неподходящата употреба на антибиотици.

4.6. Лечение на ОРС

4.6.1. Въведение:

Както бе споменато по-горе, ОРС се разделя на: остър вирусен риносинуит, остър поствирусен риносинуит и остър бактериален риносинуит.

През последните години има голям брой научни изследвания, насочени към въпроса за лечението на острия вирусен риносинуит (често наричан обикновена настинка и/или инфекция на горните дихателни пътища). В тази глава представяме кратък преглед на тези систематични проучвания.

4.6.2. Лечение на остър вирусен риносинусит (ОВРС, обикновена настинка):

В тази глава се съдържа кратък преглед на всички големи проучвания в тази посока, публикувани след 2012 г.

4.6.2.1. Антибиотици:

Единадесет рандомизирани контролирани проучвания сравняват приложението на антибиотици, сравнени с плацебо при хора със симптоми на обикновена настинка. На базата на 6 мултицентрови изследвания с общо 1047 участници безспорно е установено, че резултатите в групата на получаващите антибиотици за ОВРС, сравнени с тези при плацебо не се различават съществено (съотношение на риска (RR) 0,95, 95% CI 0,59 до 1,51,). Възрастните участници са имали значително по-голям риск от поява на нежелани ефекти при приема на антибиотици, отколкото при плацебо (RR 2,62, 95% CI 1,32 до 5,18), докато при деца това не е така (RR 0,91, 95% CI 0,51 до 1,63).

Наблюдава се увеличаване на нежеланите ефекти при проучванията за прилагане на антибиотично лечение при остър гноен ринит (RR 1,46, 95% CI 1,10 до 1,94). Авторите на тези студии заключават, че няма категорични доказателства за ползата от антибиотична терапия при обикновена настинка или персистиращ остър гноен ринит при деца и възрастни. Съществуват обаче безспорни доказателства, че антибиотиците причиняват значителни неблагоприятни ефекти при възрастни, когато се дават при обикновена настинка и във всички възрасти, когато се прилагат при остър гноен ринит. Затова рутинната употреба на антибиотици при тези състояния не се препоръчва.

4.6.2.2. Локални кортикостероиди:

Противовъзпалителните ефекти на назалните кортикостероиди могат да бъдат полезни при обикновена настинка. През 2013 г. стават ясни резултатите от ефекта при прилагане на назалните кортикостероиди, сравнен със същия при полагане на обичайните грижи за болни с обикновена настинка (неприемащи кортикостероиди) по отношение на мерките за облекчаване на симптомите и последващо подобрене при деца и възрастни. Обсъдени са три проучвания (с 353 участника). В две от тях се сравнява ефекта на назалните кортикостероиди с плацебо, а при третото - с обичайните грижи. В двете плацебо - контролирани проучвания не е доказана полза от назалните кортикостероиди по отношение продължителността и тежестта на симптомите. Авторите правят извода, че употребата на назални кортикостероиди за симптоматично лечение на ОРС (обикновена настинка) не е ефективна.

4.6.2.3. Антихистамини:

За да се оценят ефектите на антихистамините върху ОРС, са извършени общо 18 проучвания, резултатите от които са докладвани в 17 публикации (една от публикациите включва две проучвания) с общо 4342 участници (от които 212 са деца), страдащи от обикновена настинка. При всички се оценя-

ва ефекта на антихистаминовите препарати като монотерапия в сравнение с плацебо. При възрастни пациенти е отчетен благоприятен ефект на антихистамините върху тежестта на общите симптоми: на първия или 2-ия ден от лечението 45% от обследваните са имали благоприятен ефект, в сравнение с 38% при плацебо (коефициент на вероятност 0,74, 95% CI 0,60 до 0,92). Въпреки това, няма статистически достоверна разлика между антихистамини и плацебо в средносрочен план (три до четири дни) и дългосрочен план (6 до 10 дни). При оценка на отделни симптоми като назална конгестия, ринорея и кихане, се наблюдава известен благоприятен ефект на антихистамините в сравнение с плацебо, но този ефект е клинично незначителен. Само 2 проучвания включват деца и резултатите от тях са противоречиви. В заключение всички изследователи се обединяват около тезата, че антихистаминовите препарати имат ограничен краткосрочен (1 и 2 ден от лечението) благоприятен ефект върху тежестта на общите симптоми при възрастни, но не в средно и дългосрочен план. Липсва клинично доказан ефект върху запушването на носа, ринореята и кихането.

4.6.2.4. Деконгестанти:

През 2016 Deckx et al. публикуват обстоен преглед, относно ефикасността и краткосрочната и дългосрочната безопасност на локални и/или перорални деконгестанти, използвани като монотерапия за облекчаване на симптомите на ОРС при възрастни и деца. Авторите включват 15 проучвания с 1838 участници. В шест от тях е била предписана еднократна доза, а в девет са използвани множество дози. Единадесет проучвания използват орални деконгестанти; четири - локални деконгестанти. При девет проучвания се използва псевдоефедрин, а при три - оксиметазолин. Девет проучвания сравняват многократни дози локални или орални деконгестанти с плацебо. Субективната оценка на назалната конгестия показва значително по-добри резултати за „лекуваната“ група в сравнение с плацебо приблизително три часа след последната доза (SMD 0,49, 95% CI 0,07 до 0,92; $p = 0,02$); седем проучвания съобщават за нежелани събития (при шест орални и един локален деконгестант); мета-анализа показва, че няма статистически достоверна разлика между броя на нежеланите събития в лекуваната група в сравнение с плацебо групата. Обобщените резултати от тези проучвания доказват, че многократните дози деконгестанти имат малък положителен ефект върху субективните усещания за назална конгестия при възрастни с обикновена настинка. Поради малкия брой проучвания, при които е използван локален назален деконгестант, не е възможно да се правят заключения, относно ефективността им. Въпреки това, безспорно е, че деконгестантите не увеличават риска от нежелани събития при възрастни в краткосрочен план.

4.6.2.5. Парацетамол (ацетаминофен):

За изследване на ефективността на парацетамол, сравнен с плацебо или без лечение при възрастни с обикновена настинка са проведени четири про-

учвания, включващи 758 участници. Изследваните, лекувани с парацетамол, са имали значително подобрене в запушването на носа в две от четирите проучвания. Едно проучване показва, че парацетамолът е по-добър от плацебо при намаляване на тежестта на ринореята, но не повлиява кихането и кашлицата. За някои симптоми резултатите са противоречиви. Две проучвания показват, че главоболието се повлиява по-добре повече в групата на пациентите, приемащи парацетамол, отколкото в групата на плацебо, докато едно проучване не показва статистически достоверна разлика между тези две групи. Нито едно от включените проучвания не отчита продължителността на симптомите на ОРС. В 2 от 4-те проучвания са докладвани незначителни странични ефекти в групата на парацетамол, като в едно от тях е използвана комбинация от псевдоефедрин и парацетамол. Всички изследователи са категорични, че парацетамолът може да помогне за облекчаване на назалната обструкция и ринорея, но не подобрява някои други симптоми на настинката (включително възпалено гърло, неразположение, кихане и кашлица).

4.6.2.6. Нестероидни противовъзпалителни лекарства:

Нестероидните противовъзпалителни лекарства (НСПВС) са широко използвани за лечение на болка и повишена температура, свързани с обикновена настинка. Проучване, в което са включени общо 1064 пациенти с ОРС (обикновена настинка) показва, че НСПВС не намаляват значително крайния резултат от редуциране на симптомите или продължителността на настинките. Въпреки това, за резултатите, свързани с аналгетичните ефекти на НСПВС (главоболие, болки в ушите и болки в мускулите и ставите), НСПВС са донесли значителни ползи, въпреки че дразненето в гърлото остава непроменено. По отношение на втрисането, резултатите са противоречиви. Колкото до кашлицата и ринореята, положителен ефект не е отбелязан, но кихането се е повлияло значително. Липсват доказателства за повишена честота на нежеланите ефекти при групите, лекувани с НСПВС. Изводът е, че приема на НСПВС е препоръчителен за облекчаване на дискомфорта и/или болката, причинени от обикновена настинка.

4.6.2.7. Комбинация „Антихистамин-деконгестант-аналгетик“:

За оценка на ефективността на антихистамин-деконгестант-аналгетичните комбинации, спрямо намаляване на продължителността и облекчаване симптомите на обикновена настинка при възрастни и деца са проведени 27 проучвания с общо 5117 участници. Четиринадесет проучвания са изследвали антихистаминоконгестантни комбинации; два антихистамин-аналгетик; шест аналгетик-деконгестант; и пет комбинации антихистамин-аналгетик-деконгестант. Доказателствата в този систематичен преглед сочат, че антихистамино-аналгетичните комбинации имат известна полза при възрастни и по-големи деца. Тези ползи обаче трябва да се преценят, съобразно риска от неблагоприятни ефекти. Липсват доказателства за ефективност при малки деца.

4.6.2.8. Ipratropium bromide (Atrovent nasal spray - не се внася от години в РБ!, няма аналог, регистриран в ИАЛ):

През 2013 г. е публикувано проучване с цел оценка на ефекта от ipratropium bromide, сравнено с плацебо или липса на лечение върху тежестта на ринореята и назалната конгестия при деца и възрастни с обикновена настинка. Включени са 7 центъра с общо 2144 участника. Четири проучвания (с 1959 участници) разглеждат субективните промени в тежестта на ринореята. В 4 от проучванията се следи за влиянието върху назалната конгестия и е установено, че няма значителна разлика между двете групи. Нежеланите реакции са по-чести в групата на пациентите, приемащи ипратропиев бромид, OR 2.09 (95% CI 1.40 до 3.11). Към често срещаните нежелани реакции спадат: сухота в носа, слуз и ексудат, с кръвни жилки. В заключение авторите считат, че за хората с обикновена настинка ипратропиев бромид вероятно ще бъде ефективен за подобряване на ринореята, но няма съществен ефект върху назалната конгестия, като употребата му е свързана с повече странични ефекти в сравнение с плацебо.

4.6.2.9. Ендоназална промивка с физиологичен разтвор:

Назалната промивка с физиологичен разтвор често се използва като (допълнително) лечение на симптомите на ОРС. Публикация, посветена на тази тема (2015 г.), изследва 544 деца (три проучвания) и 205 възрастни (две проучвания). Всички включени в публикацията проучвания сравняват промивката с физиологичен разтвор с рутинна грижа или други спрейове за нос, вместо с плацебо. Повечето резултати не показват разлика между лечението с назален физиологичен разтвор и контролната група. В противовес на това, едно по-голямо проучване, проведено с деца, показва значително намаляване на назалната секреция (MD -0,31, 95% CI -0,48 до -0,14) и подобряване на носното дишане (MD -0,33, 95% CI -0,47 до -0,19) в групата на извършилите ендоназална промивка. Незначителният дискомфорт в носа и/или дразненето е единственият страничен ефект, докладван от малцинство от участниците в тези проучвания. В заключение, може да твърдим, че промиването с физиологичен разтвор за нос може да има определено ползи за облекчаване на симптомите на ОРС.

4.6.2.10. Пара /нагрят овлажнен въздух/:

Предистория: Затопленият, овлажнен въздух отдавна се използва от страдащите от обикновена настинка. Теоретичната основа е, че парата може да помогне на натрупаната слуз да се дренира по-добре, а топлината може да „унищожи“ вируса на настинката, както това се случва *in vitro*. Преглед на пет публикации през 2017 г., включващи общо 387 участници показват, че не е доказано дали нагрятият, овлажнен въздух осигурява симптоматично облекчение при обикновена настинка. Едно проучване, проведено в САЩ, демонстрира влошена назална резистентност, но по-ранно израелско изследване показва подобрене. Както се съди по субективния отговор на терапията с пара, броят на участниците, съобщаващи за подтискане на симптомите,

не е значително по-висок в групата, подложена на третиране с пара (OR 0,58, 95% CI 0,28 до 1,18; две проучвания, 124 участника). Някои проучвания съобщават за незначителни нежелани събития (включително дискомфорт или дразнене на носа). В заключение бихме могли да кажем, че цитираните погоре доказателства не показват никакви ползи или вреди от използването на нагрят, овлажнен въздух с цел лечение на обикновена настинка.

4.6.2.11. Пробиотици:

През 2015 г. е публикувано авторитетно проучване за оценка на ефективността и безопасността на пробиотиците, в сравнение с плацебо, за профилактика при хора от всички възрасти, които са изложени на риск от остри ОРС. Авторите включват 13 изследвания, въпреки че изводи могат да се направят на базата на 12 проучвания, в които са участвали 3720 участници, включително деца, възрастни (на възраст около 40 години) и стари хора. Резултатите в групата, приемаща пробиотици и тези с плацебо, са сходни при измерване на съотношението на честотата на епизодите на ОРС (съотношение на скоростта: 0,83; 95% CI = 0,66-1,05, $p = .12$, доказателства с много ниско качество) и нежеланите събития (OR: 0,88; 95% CI = 0.65-1.19, $p = .40$, доказателства с ниско качество). Страничните ефекти на пробиотиците са незначителни и стомашно-чревните симптоми са най-честите. Авторите на тези проучвания считат, че пробиотиците са по-добрия избор от плацебо при намаляване на броя на участниците, изпитващи епизоди на ОРС, средната продължителност на епизод на ОРС, употребата на антибиотици и настинка, свързано с отсъствие в училище. Това показва, че пробиотиците могат да бъдат по-поллезни от плацебо за предотвратяване на остри ОРС. Доказателствата са това обаче са неубедителни.

4.6.2.12. Витамин С:

В публикуван през 2013 г. обстоен преглед на 29 плацебо-контролирани проучвания, включващи общо 11 306 участници, е оценена ролята на витамин С за профилактика и лечение на ОРС (обикновена настинка). Пет изследвания със 598 участника - маратонци, скиори и войници на служба в субарктически условия са дали обнадеждаващ резултат. Други проучвания изследват ефекта на витамин С върху продължителността на обикновената настинка (9745 епизода). При възрастни тази продължителност е намалена с 8% (3% до 12%), а при децата с 14% (7% до 21%). При деца, приемащи витамин С съкращава настинките с 18%. Тежестта им също е редуцирана чрез редовно приложение на витамин С. При други седем сравнителни изследвания не се наблюдава положителен ефект от приема на витамин С върху продължителността или тежестта на настинките в терапевтичен план. Според авторите им неуспехът на добавките с витамин С за намаляване на честотата на настинки сред общата популация показва, че рутинните добавки с витамин С не са оправдани, но витамин С може да бъде полезен за хора, изложени епизодично на тежки физически натоварвания. Редовните изпитания за добавки показват, че витамин С намалява продължителността на настинките, но това не е потвърдено в малкото проведени терапевтични проучвания. Въпреки това, имайки пред-

вид постоянният ефект на витамин С върху продължителността и тежестта на настинките в множеството проучвания за добавки, както и ниската цена и безопасност, може би си струва пациентите с обикновена настинка (ОРС) да тестват индивидуално дали терапевтичната доза витамин С е от полза за тях. През 2018-та и 2019 г. са проведени нови 4 сравнителни проучвания на ефектите от приема на витамин С върху обикновена настинка. По тази причина не представяме подробности за тях.

4.6.2.13. Ваксини:

През 2017 г. е публикувано проучване, чиято цел е оценка на клиничната ефективност и безопасност на ваксините за предотвратяване на ОРС (обикновена настинка) при здрави хора. Разработването на ваксини срещу ОРС е трудно, поради антигенната изменчивост на вируса на обикновената настинка и неразличимите множество други вируси. Съществува несигурност по отношение на ефикасността и безопасността на ваксинациите за предотвратяване на настинка при здрави хора. В заключение, авторите не откриват убедителни аргументи в подкрепа на използването на ваксини за предотвратяване на настинка при здрави хора, в сравнение с плацебо.

4.6.2.14. Физически упражнения:

През 2014 г. Lee et al. публикуват свои резултати и мета-анализ за изясняване на ефектите от физическите упражнения за превенция на обикновена настинка. Авторите заключават, че редовните физически тренировки с умерена интензивност могат да имат ефект върху профилактиката на обикновената настинка.

4.6.2.15. Ехинацея:

За да се прецени дали препаратите от ехинацея са ефективни и безопасни в сравнение с плацебо за профилактика и лечение на обикновена настинка КОРСch-Volk et al. обобщават 24 двойно-слепи проучвания с 4631 участници, включващи общо 33 сравнения на препарати от ехинацея и плацебо. При десет от проучванията с 13 сравнения е изследвана превенцията, а при други 15 проучвания с 20 сравнения - лечението на настинка (едно от проучванията разглежда както профилактиката, така и лечението). Нито едно от 12-те сравнения за превенция, отчитащи броя на пациентите с поне един епизод на настинка, не открива статистически значима разлика. Въпреки това, обединяването на резултатите след тях предполага относително намаляване на риска от 10% до 20%. От седемте изпитвания за лечение, отчитащи данни за продължителността на настинките, само едно показва значителен ефект на ехинацея спрямо плацебо. В заключение, с голяма доза увереност може да се твърди, че продуктите от ехинацея не гарантират ползи при лечение на настинки, въпреки че може да има слаб ефект от някои продукти от ехинацея: резултатите от индивидуалните проучвания за профилактика постоянно показват положителни (но незначителни) тенденции, въпреки че потенциалните ефекти са със съмнително клинично значение.

4.6.2.16. Цинк:

За да се оцени дали цинкът е ефикасен за намаляване на честотата, тежестта и продължителността на симптомите при обикновена настинка, са проведени плацебо-контролирани проучвания с използване на цинк в продължение на поне пет последователни дни за лечение или за поне пет месеца за предотвратяване на обикновена настинка с включени 16 терапевтични опити (1387 участници) и две превантивни опити (394 участници). Приемът на цинк е свързан със значително намаляване на продължителността (дни) (MD -1.03, 95% CI -1.72 до -0,34) ($p = 0,003$) (I^2 статистика = 89%), но не и на тежестта на симптомите на обикновена настинка (MD -1.06, 95% CI -2.36 до 0,23) ($p = 0,11$) (I^2 статистика = 84%). Броят на участниците, които са имали симптоматика след седем дни на лечението е значително по-малко (OR 0.45, 95% CI 0.20 до 1.00) ($p = 0,05$) отколкото тези в контролната група, (I^2 статистика = 75%). Съотношението на честотата при развитие на настинка (IRR 0,64, 95% CI 0,47 до 0,88) ($p = 0,006$) (I^2 статистика = 88%), отсъствие от училище ($p = 0,0003$) и предписване на антибиотици ($p < 0,00001$) е по-ниска в изследваната група (приемащи цинк). Общи нежелани събития (ИЛИ 1,58, 95% ДИ 1,19 до 2,09) ($p = 0,002$), лош вкус (ИЛИ 2,31, 95% CI 1,71 до 3,11) ($p < 0,00001$) и гадене (OR 2,15, 95% CI 1,44 до 3.23) ($p = 0.002$) обаче са по-често срещани в същата група. Заключение на авторите: Цинк, приложен в рамките на 24 часа след появата на първите симптоми на настинка намалява продължителността на заболяването при здрави хора. Действието на цинковите таблетки за смучене е доста добре проучено и за постигане на значително намаляване продължителността на настинката се препоръчва в доза ≥ 75 mg/ден. По отношение на профилактичните приеми на цинк, към момента не може да се направи твърда препоръка, поради недостатъчно данни в литературата. Когато се използват цинкови таблетки за смучене (не като сироп или вътрешен прием), следва да се имат предвид докладваните странични ефекти, особено лош вкус и гадене. Хемила и др. оценява дали алергичният статус и други характеристики на пациенти с обикновена настинка модифицират ефектите на цинков ацетат (таблетки за смучене) и стига до заключението, че тъй като ефектите на цинковия ацетат (таблетки за смучене) са били приблизително еднакви при сравняваните подгрупи, то цинка е приложим в широк диапазон пациенти с обикновена настинка. Освен това Хемила сравнява ефикасността на таблетките за смучене на цинков ацетат с цинков глюконат и изследва дозовата зависимост на ефекта. В резултат стига до заключението, че правилно дозираните таблетки за смучене от цинков глюконат могат да бъдат също толкова ефективни, както таблетките за смучене от цинков ацетат. Освен това той не намира доказателства за това, че приема на дози цинк над 100 mg/ден води до по-голяма ефикасност в лечение на обикновена настинка. И накрая, същата група изследователи, използвайки мета-анализ на ефекта от приема на таблетки за смучене от цинков ацетат върху продължителността на ОРС, установява трикратно скъсяване на времето за възстановяване. От

тези мета-анализи може да се заключи, че цинк, прилаган като цинков ацетат или цинков глюконат таблетки за смучене при доза >75 mg/ден и приета в рамките на 24 часа от началото на симптомите значително намаляват продължителността на обикновената настинка. Това е и препоръчителната доза на тези, които обмислят да използват цинк в терапевтичен план. По отношение употребата на цинк с цел профилактика, понастоящем не може да се направи твърда препоръка, поради липса на достатъчно данни за ефекта от това.

4.6.2.17. Билкови лекарства (с изключение на Ехинацея):

Не ни е известен систематичен преглед, анализиращ ефективността на билкови лекарства при обикновена настинка. Въпреки това съществуват няколко проучвания, включващи голям брой пациенти, за оценка на ефективността на тези продукти. Четири от статиите описват ефективността на BNO1016 (Синупрет). Две от тях представят двойно слепи плацебо контролирани проучвания (DBRCT). BNO1016 е екстракт от пет билки (корен от тинтява, цвят от иглика, киселец, цвят от бъз и билка върбинка), който има доказана антимикуробна и антивирусна активност. Билковата комбинация е оценена за ефикасност и поносимост при 600 пациенти с остър вирусен риносинусит в две DBRCT проучвания. Значително по-добър ефект от лечението и значително по-голямо подобрение при оценка на основните симптоми са отбелязани на 14^{та} ден в групата на приемащите BNO1016. Няма съобщения за сериозни нежелани събития и в двете групи. В проучване с участието на 64 пациента с обикновена настинка е направен сравнителен анализ на ефекта от приема на Sinupret в продължение на осем дни, заедно с антибиотик. Установено е, че Sinupret спомага за съкращаване продължителността на главоболието, подобряване на нарушено носово дишане, секрецията от носа, възстановяване на обонянието и по-бързо нормализиране на обективната находка при риноскопия. При още едно проучване обект на изследването са 184 деца (средна възраст 8,4, получаващи Синупрет сироп три пъти дневно, сравнени с контролна група (лекувани с физиологичен разтвор и симптоматични медикаменти). Самооценката на децата за тяхното състояние през първите 10 дни от лечението, отнасящи се до три симптома (ринорея, болки в лицето и главоболие) е значително по-добра в групата на Sinupret, отколкото плацебо за 5-8 дни. Лекуващите лекари също дават по-добра оценка.

Две проучвания изследват цинеол (екстракт от евкалиптово масло с противовъзпалителни свойства), при 302 пациенти със симптоми и признаци на вирусен риносинусит, срещу плацебо и срещу алтернативен билков препарат. И двете проучвания установяват по-бързо овладяване на симптомите, позитивна субективна оценка и нормализиране на обективната находка при риноскопия в цинеола групата, сравнено с контролната група след седем дни лечение.

Може да се заключи, че билковите лекарствени препарати BNO1016 (а с голяма вероятност и цинеол-а) оказват значително благоприятно въздей-

вие върху симптомите на обикновена настинка, без да предизвикват съществени нежелани ефекти.

Други две проучвания оценяват ефективността на *andrographis paniculata* (екстракт от SHA-10): в първото - 1200 mg/ден за пет дни и второто - 85 mg стандартизиран екстракт от *andrographis paniculata* SHA-10 и 10 mg екстракт от *eleutherococcus senticosus* (4 таблетки, три пъти дневно), също в продължение на пет дни. И в двете проучвания е наблюдавано значително намаление на интензивността на симптомите в групата на *Andrographis*, в сравнение с плацебо. Не са наблюдавани неблагоприятни ефекти. И накрая, Hawkins et al. публикуват систематичен преглед относно потенциалното използване на черен бяз (*sambucus nigra*) за настинка.

Авторите комбинират три проучвания с пациенти с грип с едно проучване с пациент с обикновена настинка.

Проучването, оценяващо пациенти с обикновена настинка, не показва значителен ефект. В заключение, можем да приемем, че някои билкови препарати като BNO1016, цинеол и екстрактът *andrographis paniculata* SHA-10 имат значително въздействие върху симптомите на обикновена настинка, без съществени неблагоприятни ефекти.

4.6.2.18. Фузафунгин:

Фузафунгинът проявява бактериостатична активност и има доказано противовъзпалително действие. Lund et al. прави обобщен анализ на базата на три рандомизирани двойно-слепи, плацебо контролирани паралелни групи проучвания при 532 пациенти с идентични цели и дозировка (230). Процентът на отговорилите (пациенти с оценка на назалния симптом от ден 0 до ден 4) е бил $61,5 \pm 2,9\%$ с фузафунгин срещу $46,8 \pm 3,1\%$ с плацебо ($p = 0,009$) със съотношение на шансовете 1,8 ($p = 0,01$) в полза на фузафунгин. Разпределението на оценката на назалните симптоми на ден 4-ти показва коефициент на шанс от 1,56 ($p = 0,011$) също в полза на фузафунгин. Авторите заключават, че фузафунгинът е ефективен при лечение на обикновената настинка, особено когато се прилага рано. Следва да се вземе под внимание появата на сериозни алергични реакции, включително бронхоспазъм, които макар и по-редки са се появили след употребата на фузафунгин (<https://www.ema.europa.eu>). Поради тази причина това лекарство вече не е на пазара.

4.6.2.19 Хомеопатия:

Hawke прави систематичен преглед, насочен към оценка на ефективността и безопасността на пероралните хомеопатични лекарствени продукти, в сравнение с плацебо или конвенционална терапия за профилактика и лечение на остри респираторни инфекции при деца. След анализа от осем различни проучвания, включително и на 1562 деца, авторите съобщават за липса на значителна полза от хомеопатичните продукти в сравнение с плацебо за редуциране честотата на рецидивите на инфекция или излекуване при деца, както и при възрастни с инфекции на дихателните пътища.

4.6.2.20. Заключение:

През последните години бяха извършени редица сериозни проучвания за оценка на ефективността на различни лекарства с цел превенция и лечение на остър вирусен риносинусит (обикновена настинка). Авторите на тези студии стигнаха до извода, че за предотвратяване на ОРС пробиотиците са по-добри от плацебо, както и че упражненията с умерена интензивност могат да имат ефект за намаляване на честотата на настинки сред общото население. Известните добавки с витамин С не са оправдани, но все пак витамин С може да бъде полезен за хора, изложени на кратки периоди на тежки физически натоварвания.

За лечение на остър вирусен риносинусит, авторите на тези проучвания стигат до заключението, че няма доказателства за ползата от антибиотици при обикновена настинка, но има категорични данни за това как антибиотиците причиняват значителни неблагоприятни ефекти при възрастни. Въпреки, че употребата на назални кортикостероиди няма значителен неблагоприятен ефект в цитираните по-горе проучвания, то те не се препоръчват за симптоматично лечение на обикновената настинка.

За симптоматичните лекарства се стигна до заключението, че антихистамините имат ограничен краткосрочен (първи и втори ден от лечението) благоприятен ефект върху тежестта на общите симптоми при възрастни, но не в средносрочен и дългосрочен план. Освен това беше направено заключението, че парацетамола може да помогне за облекчаване на запушване на носа и ринореята, но не води до подобрене на някои други симптоми на настинка (включително възпалено гърло, неразположение, кихане и кашлица). НСПВС облекчават дискомфорта и болката, причинени от обикновена настинка и се предполага, че комбинацията антихистамин-аналгетик-деконгестант е от полза при възрастни и по-големи деца. Тези предимства обаче трябва да бъдат прецизирани спрямо риска от неблагоприятни ефекти. Що се отнася до ипратропиевия бромид, то той вероятно ще бъде ефективен за подобряване на ринореята при обикновена настинка, но няма ефект върху назалната конгестия и използването му е свързано с повече странични ефекти в сравнение с плацебо.

Цинка, прилаган като цинков ацетат или цинков глюконат таблетки за смучене при доза 75 mg/ден и приети в рамките на 24 часа от началото на симптомите, значително намаляват продължителността на обикновената настинка. Когато се използват цинкови таблетки за смучене, следва да се вземат под внимание страничните ефекти, особено лош вкус и гадене. Също така, промивките със соли разтвори водят до облекчаване на симптомите на ОРС, за разлика от парата, която не показва никакви ползи или вреди за лечение на обикновена настинка.

Накрая можем да споменем, че продуктите от ехинацея не са доказано ефективни за лечение на настинки, въпреки че, може да има слаба полза от тях, но пък билкови лекарства като BN1016, Cineole и Екстрактът от *Andrographis paniculata* SHA-10 изглежда имат значително въздействие вър-

ху симптомите на обикновена настинка, без съществени странични ефекти.

4.7. Усложнения на острия бактериален риносинусит

Усложненията на ОБРС се разделят на периорбитални, ендокраниални и костни клинични състояния, които са потенциални животозастрашаващи състояния. Периорбиталните усложнения включват пресептален целулит, орбитален целулит, субпериостален и интраорбитален абсцес. Бързата диагностика и лечение, вкл. венозни антибиотици и/или хирургичен дренаж в тези случаи е крайно наложителна за да се избегне инвалидизацията и смъртността. Ендокраниалните усложнения включват епидурален емпием, субдурален емпием, мозъчен абсцес, менингит, енцефалит и тромбоза на интракраниалните синуси. Налице са специфични признаци и симптоми, а диагнозата изисква висока клинична подготовка и подозрение от общопрактикуващи лекари, особено при деца. Костните усложнения са резултат от остеомиелит и могат да се проявят като субпериостеален фронтален костен абсцес (тумор на Potts Puffy) или като фронтална фистула.

Все още има случаи, при които острия бактериален синусит е свързан с усложнения, които могат да се дължат на спорадични, нелекувани или на неадекватно лекувани микробни инфекции.

4.7.1. Въведение:

Въпреки появата и широкото приложение на антибиотичната терапия през последните шест десетилетия усложненията от остър риносинусит все още причиняват значителна заболеваемост и понякога смъртност. В резултат на разширените диагностични възможности, и то главно на компютърно-аксиалната (СТ Scan) и ядрено-магнитната томография (ЯМР) от една страна и подобрените хирургични техники (предимно функционалната ендоскопската синус хирургия) от друга, честотата и свързаната с това заболеваемост и смъртност от усложнения на остър бактериален риносинусит драстично намаля. Все още обаче има случаи, в които острата бактериална инфекция на синусите е свързана с усложнения, което може спорадично да се дължи на нелекувани бактериални инфекции.

Друга честа причина е липсата на достъп до съвременните диагностични и терапевтични възможности при определени популации или малцинства. Други случаи са тези пациенти, при които предписването на перорални антимикробни средства е противопоказано, напр. при бременни .

Усложненията на ОБРС обикновено се класифициран като орбитални (приблизително 60-80%), вътречерепни (приблизително 15-20%) и рядко костни (приблизително 5%). Понякога да се развият необичайни усложнения като кливален остеомиелит, абсцес на септума, хематом на орбитата и др..

4.7.2. Епидемиология на усложненията:

Точни доказателства по отношение на честотата и разпространението на усложненията на риносинуситите няма. Освен това, липсва достатъчно ин-

формация относно причинната връзка между микробния причинител и докладваните усложнения. Честотата на усложненията при ОБРС варира от 3% до 20% , отчитайки разнообразието в използването на антибиотици в различните проучвания. Най-голям брой усложнения се наблюдават от януари до март, като момчетата са значително по-често засегнати от момичетата. При възрастните ХРС със или без НП е по-важна причина за усложнения, като във всички проучвания орбиталните усложнения са по-чести, отколкото костните усложнения.

Честотата на усложненията при острия бактериален риносинусит е приблизително три на милион население за година, въпреки много различното използване на антибиотици в различните страни, като този брой не е променен въпреки широко използване на антибиотици в лечението.

Изглежда орбиталните усложнения са по-чести при малки деца, докато вътречерепните усложнения могат да се появят във всяка възраст, с превес при по-младите възрастни. Важно е да се отбележи, че при редица проучвания при пациенти с ОБРС не се установява полза за употреба на перорален антимикробен препарат преди развитието на усложненията, т.е. предписването на антимикробни средства за ОБРС не предотвратява появата на усложнения. Тези факти, заедно с все по-нарастващият риск от антибиотична резистентност от една страна и възможността за маскиране на евентуалните вътречерепни усложнения от друга е още един аргумент против рутинната употреба на антибиотици в ОБРС. Тези изследвания подчертават необходимостта от бдителност за усложнения независимо от това дали се приемат или не антибиотици.

Приемането на перорални антибиотици не е предимство в предотвратяването на усложнения.

4.7.3. Орбитални усложнения на ОБРС

4.7.3.1. Класификация

Орбиталните усложнения свързани с ОБРС са в резултат на етмоидален, максиларен, фронтален и рядко на сфеноидален синусит, като инфекцията се разпространява директно чрез тънката и често дехисцентна ламина папираcea или вече съществуваща анатомична аномалия в случаите на повтарящ се периорбитален целулит или по венозен път. Орбиталните усложнения често засягат децата, като при тях клиничните признаци са по-малко изразени. Болничния прием поради остър риносинусит при деца намалява след въвеждането на пневмококовата ваксина, без да има паралелно намаляване на честотата на орбиталните усложнения.

Според класификацията на Чандлер, орбиталните усложнения могат да бъдат разделени на пет етапа въз основа на техните клинични и рентгенологични характеристики:

- Етап 1: Предсептален целулит
- Етап 2: Орбитален целулит
- Етап 3: Субпериостален абсцес

- Етап 4: Орбитален абсцес
- Етап 5: Тромбоза на кавернозната синуса

Периорбиталният или орбитален целулит може да бъде резултат от директен или васкуларен път на разпространение на инфекцията от синусите. Първоначалните прояви са оток и зачервяване на медиалния ъгъл на клепача. Инфекцията от максиларния или челния синус води до подуване на долния или горния клепач, съответно. Консултацията с офталмолог, в някои случаи два пъти дневно, трябва винаги да се търси и извършва по клинични и медико-легални причини за обективна оценка на проптоза (екзофталмометрия), вътреочно налягане (тонометрия), зрителна острота, цветно зрение (важен и ранен признак за влошаване на състоянието) и запазена подвижност на очната ябълка трябва винаги да бъде ясно документирано.

4.7.3.2. Пресептален целулит:

При пресепталният целулит се касае за възпаление на клепача и конюнктивата, включващо тъканите към орбиталният септум. Той може да бъде идентифициран при компютърна томография като подуване на меките тъкани. При магнитно-резонансната томография възпалението в меките тъкани се представят по-добре при T2 секвенциите. Предсепталният целулит се представя с орбитална болка, оток на клепачите, еритема и треска. При клиничното изследване е възможно да няма видима проптоза и да няма ограничение в движението на очните ябълки, като тези признаци могат да бъдат трудно оценени при педиатрични пациенти. Повечето случаи на предсептален целулит се повлияват от перорална антибиотична терапия, но ако не бъдат навременно и подходящо лекувани, могат да се разпространят извън орбиталният септум. В повечето случаи пресепталният целулит е клинична диагноза и се дължи на повърхностно възпаление, а КТ не е необходима.

4.7.3.3. Орбитален целулит:

Орбиталният целулит, орбиталният абсцес и субпериостеалният абсцес са усложнения, които по-често са свързани с остър бактериален риносинусит, за разлика от предсепталният целулит, който в повечето случаи се появява след инфекция на горните дихателни пътища. Докато възпалението се разпространява към орбитата, проптозата се развива заедно с ограничаване на очното движение, като диплопията може да се прояви при крайно отвеждане на погледа, което е признак на орбитален целулит. Други типични признаци на орбитален целулит са хемоза (конюнктивален оток), очна болка и чувствителност, както и офталмоплегия (ограничено и болезнено движение на очните ябълки). Това усложнение изисква незабавно и агресивно лечение с венозни антибиотици, а пациента трябва да бъде насочени за подробно КТ изследване на синусите с контраст, за да се разграничат орбиталният целулит, интраорбиталният или субпериостеалният абсцес. Въпреки това, следва отблизо да се следи за прогресия при нисък праг за хирургическа намеса, т. като пациентите, които не реагират на антибиотичната терапия могат бързо да прогресират в рамките на 24-48 часа. В случаите, когато се подозира и съ-

пътстващо вътречерепно усложнение, магнитно-резонансната томография дава по-добри диагностични възможности за установяване на орбитални усложнения. И трите усложнения (орбитален целулит, субпериостеален и интраорбитален абсцес) причиняват проптоза на очната ябълка и ограничават движението на очите. Доказването на абсцес при КТ, прогресиращо влошаване на зрението след първоначалната интравенозна антибиотичната терапия се разглежда като индикация за хирургия и дренаж. Многократното офталмологично изследване трябва да се провежда регулярно по отношение на зрителната острота, което може да бъде индикация за преминаване към перорална терапия, когато пациентът е афебрилен за 48 часа.

Приети са следните показания за хирургическа интервенция при орбиталните усложнения на ОБРС:

- Рентгенологични данни за субпериостеален или интраорбитален абсцес при КТ или ЯМР (с изключение за абсцеси с много малък обем).
- Намалена зрителна острота/нарушено цветно зрение, липса на зеничен рефлекс или невъзможност за оценка на зрението.
- Прогресия или липса на подобрение на орбиталните симптоми (диплопия, офталмоплегия, проптоза, оток, хемоза) след 48 часа интравенозно приложение на антибиотици.
- Прогресия или липса на подобрение в общото състояние (фебрилитет, други параметри на инфекция) след 48 часа интравенозно приложение на антибиотици.

4.7.3.4. Субпериостеален и орбитален абсцес:

Между околоносните кухини и периорбитата се образува субпериостеален абсцес, като абсцесната кухина се намира извън очната мускулна фуния (или екстраконично). Клиничните особености на субпериостеалния абсцес са оток, еритема, хемоза и проптоза на клепача с ограничение на очната подвижност и като следствие от парализа на очните мускули, очната ябълка остава фиксирана (офталмоплегия) и зрителната острота намалява. В повечето случаи, високата температура и повишения брой левкоцити, както и олевяването (увеличение на броя на незрелите левкоцити в периферната кръв, особено на неутрофилните левкоцити) са параклинични белези на формиране на субпериостеален или интраорбитален абсцес.

Орбиталният абсцес се образува в пространството, определено от очните мускули и очната ябълка, в резултат от забавяне в диагнозата, неподходяща антимикробна терапия или имunosупресия на пациента. Честота му варира между 1,5% и 14% в педиатрични изследвания. Клиничната или рентгенологична диагноза на този абсцес при липса на клинично подобрение след 24-48 часа приложение на интравенозни антибиотиците е показание за спешна хирургическа намеса и дренаж, за предпочитане чрез ендоскопски подход. Както беше отбелязано по-рано, подробно КТ сканиране на синусите с контраст и вероятно с 3D реконструкция може да помогне за разграничаване на целулита и орбиталния или субпериостеален абсцес. В случай на субперио-

стеален абсцес, КТ обикновено разкрива оток на медиалния прав мускул, латерализация на *periorbita* и странично изместване надолу на очната ябълка. В случаите, когато КТ сканирането показва заличаване на контурите на екстраокулярната мускулатура и на зрителния нерв от сливащата се мекотъканна маса, вероятно орбиталният целулит е прогресирал до вътрешноорбитален абсцес, като в тези случаи може да има и въздух в орбитата поради наличието на анаеробни бактерии, като диагностичната стойност нараства до 90%. ЯМР е полезен в тези случаи на диагностична несигурност след компютърната томография, и когато се подозират вътречерепни усложнения.

Субпериостеалния абсцес при деца не е абсолютна индикация за незабавна хирургическа интервенция, т. като консервативните мерки могат да бъдат достатъчно безопасни и ефективни, ако се прилагат адекватно. Офталмологът трябва да провери зрителната острота в ранните стадии на заболяването. Интравенозната антимикуробна терапия трябва да обхваща както аеробни, така и анаеробни патогени. Наличието на абсцес при КТ и липса на клинично подобрение след 24-48 часа венозно приложение на антибиотици са показания за орбитален дренаж не само на абсцеса, но и на околоносните синуси.

В зависимост от рентгенографския обем на абсцесът, решението за хирургично лечение трябва да бъде приоритетно, когато обемът е по-голям. За разлика от това, при по-малки абсцеси най-разумното решение би било да продължи венозно приложение на антибиотици с активно проследяване.. Дренажът е основата на лечението на всеки абсцес, затова препоръчваме отваряне на абсцеса под ендоскопски контрол през *lamina papyracea* и дрениране на абсцеса след адекватна етмоидектомия. Външните достъпи към латерални и медиални орбитални абсцеси (латерална и медиална орбитотомия) също могат да бъдат алтернатива ако е необходимо. Напоследък обаче има редица проучвания, които показват добри резултати с интравенозно приложение на антибиотици при деца със субпериостеални абсцеси. В тези случаи при условие, че има отчетливо клинично подобрение в рамките на 24-48 часа, без данни за намаляване на зрителната острота и малък обем на абсцеса (<0,5-1ml), а така също и медиално разположение на субпериостеалния абсцес, без засягане на общото състояние решението може да бъде въздържане от хирургично лечение при внимателно проследяване на състоянието на пациента. Същият консервативен подход може да бъде приложен и при възрастни пациенти с орбитални абсцеси, като Gavriel et al. съобщават за добри резултати при консервативен медицински и хирургичен подход в лечението на орбиталните абсцеси при възрастни пациенти. Следователно, въз основа на тези доказателства, при възрастни пациенти също може внимателно да се изчака, вместо веднага да се подложат на ендоскопски дренаж. Слепотата при тези пациенти може да е резултат от оклузия на централната ретинална артерия, оптичен неврит, язва на роговицата или панофталмит. При пациентите със забавено лечение или с допълнителни рискови фактори имат по-висок риск от необратима слепота.

Субпериостеалния абсцес при деца не е абсолютна индикация за незабавна хирургическа намеса. Консервативните мерки могат да бъдат безопасни и ефективни, ако са адекватни, в зависимост от характеристиките на пациентите и резултатите от образните изследвания.

4.7.4. Ендокраниални усложнения:

Ендокраниалните (или вътречерепните) усложнения на ОБРС са епидурален или субдурален емпием, мозъчен абсцес, менингит, енцефалит и тромбоза на сагиталния или кавернозния синус. Тези усложнения се проявяват с неспецифични симптоми и признаци на системно възпаление (висока температура, главоболие, летаргия, нарушено съзнание) или със специфични признаци от страна на централната нервна система поради фокално неврологично увреждане или повишено вътречерепно налягане. Трябва да се отбележи, че не е рядкост за всяко от тези усложнения или да се изяви с неспецифични симптоми, включително висока температура, придружена от главоболие, или дори асимптомно. Въпреки че вътречерепният абсцес може да бъде асимптоматичен, дискретни поведенчески промени не са рядкост, които са признаци на променена неврологична функция (промени в ориентацията и паметта). Нестабилност на походката и прогресивно главоболие също могат да бъдат симптоми на вътречерепният абсцес. При по-голяма част от пациентите с ендокраниални усложнения след ОБРС са налице специфични признаци и симптоми в резултат на възпаление на менингите с гадене и повръщане, скованост на врата и промени в психиката. Клиниката на субдуралния и епидуралния емпием е различна. Субдуралният емпием често се представя с отпадна неврологична симптоматика в спешен порядък, за разлика от епидуралния емпием, който по-често се диагностицира случайно при образни изследвания. Интракраниалните абсцеси стават очевидни чрез изява на признаците на повишеното вътречерепно налягане, а именно менингеално дразнене и фокален неврологичен дефицит, главно на III, VI или VII ч.м.н.

Ендокраниалните усложнения обикновено са свързани с фронто-етмоидален или сфеноиден риносинусит. Инфекцията може да се премине от параназалните кухини към ендокраниалните структури по два различни пътя: по кръвен път като патогенните микроорганизми могат да преминат през диплоичните вени за да стигнат до мозъка; разпространение по съседство - патогените могат да достигнат до вътречерепната кухина като ерозират тънките костни стени на синусите. Възпалителните усложнения на мозъка започват като менингит и енцефалит, който прогресира до некроза и образуване на абсцес в мозъчната тъкан с реактивна реакция от съединителната тъкан образуващ капсулата на мозъчния абсцес.

За диагнозата е необходима КТ сканиране с контраст за точно определяне на засегнатите костни структури. ЯМР се счита за “златен стандарт” при вътречерепните усложнения, тъй като е по-чувствителен отколкото СТ. Освен това има допълнителна диагностична стойност, когато трябва да се

изключи или потвърди тромбоза на кавернозният синус, а също и в случаите със засягане на меките тъкани. Проучванията показват висока честота на анаеробни микроорганизми или смесени аеробно-анаеробни микробни причинители при пациентите с ендокраниални усложнения. В случаите, когато има данни за менингит и се подозира наличие на вътречерепен абсцес освен образната диагностика, трябва да се извърши и лумбална пункция с оглед адекватното определяне на основните патогени и за да се персонализира антимикробната терапия. Най-често изолираните след лумбална пункция патогени са *Streptococcus* и *Staphylococcus*, включително устойчиви на метицилин (MRSA) и анаероби. Продължителната парентерална антимикробна терапия, последвана от неврохирургичен дренаж за евакуация на абсцеса чрез краниотомия са предпоставка за успешно лечение). Съвременното лечение освен неврохирургичен дренаж включва и дренаж на параназалните синуси (най-често челния синус), което може да се извърши и ендоназално с помощта на ендоскопи).

Най-атравматично е да се евакуира вътречерепният абсцес използвайки ринологичен достъп, който ще осигури и материал за микробиологично изследване. Според редица автори липсата на ранен дренаж на синусите се свързва с необходимостта от последващи краниотомии. Прогнозата на вътречерепните усложнения на острия бактериален риносинусит зависи от една страна от тежестта на неврологичните симптоми и забавянето в диагностиката и лечението от друга. Смъртността варира от 0% до 19% и е свързана предимно с наличието на тромбоза на кортикалните вени или церебралните артерии.

4.7.5. Тромбоза на кавернозният синус:

Тромбозата на кавернозният синус е рядко усложнение и възлиза на 10% от всички вътречерепни усложнения. Богата на анастомози венозна система на околоносните синуси позволява ретроградно разпространение на инфекцията към кавернозния синус, причиняваща сепсис и множествоно засягане на черепно-мозъчни нерви. Проптоза, птоза, диплопия, хемоза, засягане на очедвигателните нерви, с увреждане в I-я и II-я клон на тригеминалния нерв (V), оток на папилата и признаци на менингеално дразнене, свързано с септична температура и прострация водят до поставяне на диагнозата. Симптомите започват в едното око и напредват към другото. Периферната кръвна картина показва повишен брой на белите кръвни клетки с олевяване, силно увеличен С-реактивен протеин, СУЕ и увеличение на D-димер, а лумбалната пункция може да покаже повишено налягане и плеоцитоза. СТ сканиране с висока разделителна способност с контраст може да покаже дефекти при пълнене, демонстриращ липса на венозен поток в засегнатия кавернозен синус. Смъртността при тези състояния е от 30% до 60% при по-възрастните пациенти, но по-нови проучвания на Lize et al. отчитат по-добри резултати, като пациентите са били лекувани с високи дози парентерални антибиотици, антикоагулантна терапия и ендоскопски дренаж и лаваж на засегнатите синуси. Те описват смъртност от 0%, но съобщават за пациент

с трайна едностранна загуба на зрението и четири пациента с трайни неврологични дефицити от общо седем лекувани пациенти. Повечето експерти препоръчват внимателното приложение на антикоагуланти. Ретроспективните проучвания показват намаляване на смъртността и на неврологичните дефицити при съвместното приложение на антикоагуланти и антибиотици при пациентите със септична тромбоза на кавернозния синус, но бъдещи клинични проучвания в тази насока са необходими. Често се използват и комбинация от кортикостероиди и антибиотици, но без доказана ефикасност. Потенциалната полза би била от намаленото възпаление и вазогенен оток на черепно-мозъчните нерви и орбиталните структури. Ендоскопския дренаж на засегнатия синус (в повечето случаи сфеноидалния синус) е задължителен аспект от лечението.

4.7.6. Костни усложнения:

ОБРС също може да засегне стените на околоносните кухини, причинявайки остеомиелит и субпериостеален абсцес, евентуално преминаващ интракраниално. Макар и най-често вътречерепният път на разпространение да е от фронталния синус, инфекцията на всеки един синус може да доведе до костни усложнения. Най-често засегнатата кост максиларната (обикновено в ранна детска възраст) или фронталната кости. Инфекцията на фронталния синус може да причини остейт и остеомиелит на стените на фронталния синус и да доведе до развитие на субпериостеален абсцес с подуване на меките тъкани (тумор на Pott Puffy). Костна фистула в тази зона е рядко проявление на това състояние. Възпалителния процес може също да се разпростира назад от фронталния синус, директно или чрез тромбофлебит на безклапните диплоични вени, като тези пациентите имат съпътстващи усложнения като менингит, епидурален или субдурален емпием, а така също и мозъчен абсцес. Костните усложнения се развиват при 3-10% от усложнените ОБРС. Признаци и симптоми на вътречерепно засягане са оток на меките тъкани на горния клепач, фебрилитет, силно главоболие, менингеално дразнене, гадене и повръщане, диплопия, фотофобия, оток на папилата, кома и отпадна неврологична симптоматика. Очните симптоми могат да се появят и контралатерално. За доказване на състоянието е необходимо КТ изследване, докато лумбалната пункция не е показана, ако вътречерепното налягане не е повишено, но при определени случаи може да има значителна диагностична стойност. Лечението започва първоначално с комбинация от широкоспектърни венозни антибиотици и хирургично отстраняване на костни секвестри и дренаж.

Все повече има доказателства, че неусложненият Тумор на Pott Puffy може да се лекува успешно чрез ендоскопски подход или чрез минимален външен дренаж, комбиниран с продължителна антибиотична терапия.

Има все повече доказателства, че неусложненият тумор на Pott Puffy може да се лекува успешно чрез ендоскопски подход/минимален външен дренаж, комбиниран с продължителна антибиотична терапия.

4.7.7. Необичайни усложнения на риносинусит:

Регистрирани са и редица други необичайни усложнения при пациентите с ОБРС, като кливален остеомиелит с парализа на VI и XII ч.м.н., остър хеморагичен инсулт, остър исхемичен инсулт, абсцес на оптичния нерв със загуба на зрение, изолирана едностранна птоза на горния клепач, тромбоза на темпорална вена (без тромбоза на синус кавернозус), абсцес на носната преграда, орбитален хематом и др. Важно е да се отбележи, че лечението на усложненията при ОБРС винаги трябва да бъде интердисциплинарно в тясно сътрудничество с други клинични специалисти като офталмолози, невролози/неврохирурзи, педиатри, рентгенолози, микробиолози и др.

4.7.8. Проследяване на усложненията:

Усложненията на ОБРС понякога могат да се появяват едновременно, например субпериостеален фронтален абсцес и вътречерепен абсцес, орбитални и вътречерепни усложнения. Вътречерепните усложнения могат да се последват от неврологичен дефицит, затова такива пациенти трябва дълго време да се проследяват за минимум 6-12 месеца, за да се изключи рецидив на заболяването, като състоянието на синусите остава приоритет в проследяването на пациентите.

4.7.9. Заключение:

Усложненията от острия бактериален риносинусит са редки, но потенциално животозастрашаващи състояния. Редица проучвания обаче показват, че те не могат да бъдат предотвратени чрез масово предписване на широкоспектърни антибиотици, и само активното съмнение може да доведе до ранната им диагноза.

5. Епидемиология, предразполагащи фактори, патофизиология и диагностика на ХРС

5.1 Епидемиология и предразполагащи фактори на Хроничния Риносинусит (ХРС)

5.1.1. Епидемиология на ХРС

Броят на публикациите, свързани с епидемиологията на хроничния риносинусит, е ограничен спрямо тези, написани относно лечението.

Проучванията с въпросници са най-честият начин за изучаване на сферата на ХРС с цел изследване на населението и определяне разпространението на ХРС в популацията.

Вероятно се надценява разпространението на ХРС поради припокриване с други ринологични заболявания.

През последните години са проведени редица изследвания, основани на проучване на населението, чрез въпросници, оценяващи разпространението на ХРС въз основа на епидемиологичната дефиниция от документа на EPOS2012.

По-ранни проучвания в САЩ през 2009 г. въз основа на National Health Interview Survey са установили, че 13% от възрастните имат „синузит“. Първото от тези проучвания е било част от The Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). То се е състояло от пощенски въпросници, изпратени до случайно избрана извадка от възрастни между 15 - и 75 - годишна възраст в 19 центъра от Европа.

Участниците са докладвали симптомите на ХРС и медицински диагностициран ХРС, алергичен ринит, данни за възраст, пол и тютюнопушене. Информацията е била събрана от 57 128 участника от 12 държави. Общото разпространение на ХРС е било 10,9% с широки вариации между различните страни - 6,9 % във Финландия и 27,1 % в Португалия. ХРС е по-често срещан при пушачи, отколкото при непушачи (коефициент на шансове (odds ratio - OR) 1.7: 95% доверителен интервал (CI) 1.6-1.9). Преобладаването на докладвания, диагностициран от лекар ХРС в центровете, силно корелира-ло с отчитането на диагностициран с EPOS ХРС. Последващи проучвания, следващи приблизително същия метод, показват разпространение от 5,5% в Бразилия, 8% в Китай, 11% в Южна Корея и 12% в САЩ, 16% в Холандия и 28% в Иран

Във втората фаза на проучването GA²LEN всеки център е поканил 120 случайно избрани субекта с астма, 120 с ХРС, 40 с астма и ХРС и 120 нитос астма, нито ХРС, запровеждане на клинично проучване с по-нататъшни изследвания, сред които е бил и въпросник, включващ същите въпроси като от пощенското изследване. От пациентите с епидемиологична диагноза за ХРС в първата фаза, EPOS предоставя две дефиниции за ХРС: клинична диагноза въз основа на симптоми, подкрепена с признаци на възпаление на лигавицата, открито на образно изследване или при назална ендоскопия; и определение, базирано на симптомите, което да се използва в епидемиологичните проучвания, без радиологично изследване или ендоскопия. Поради припокриването на симптоматиката между ХРС, остър риносинузит и (не-)алергичен ринит, може да бъде трудно или дори невъзможно да се отдиференцира между тези диагнози въз основа само на симптомите.

Провеждането на назална ендоскопия или компютърна томография (КТ) прави диагнозата по-надеждна. Две проучвания относно оценяване използването на назална ендоскопия за поставяне на клинична диагноза - ХРС при популационно проучване са показали намалена честота на разпространението до 1,2% (88 от 7 343) и 6,8% . Интерес представлява, че в доклада от Томасен и др., 38% от симптоматично-отрицателните пациенти са имали положителна ендоскопия. Неясна остава причината за несъответствията между тези две проучвания. И в двата доклада са използвани EPOS критериите за клиничен ХРС: наличие на полипи, наличие на оток в средния носов ход или наличие на гъст гноен секрет в среден носов ход за поставяне на ендоскопски положителен ХРС.

Две други проучвания са анализирали използването на КТ - сканиране, за да се постави клинична диагноза ХРС в популационно проучване. В едното

проучване група от субекти, които са изследвани чрез компютърна томография или магнитнорезонансно сканиране на главата поради всякаквинеуринологични индикации, са попълнили и анкетата GA2LEN, както включително и въпросите относно ХРС. Получените образи са били оценени според системата Lund-Mackay (LM). Осемстотин тридесет и четири от субектите са участвали в проучването, като 107 (12,8%) са имали епидемиологично базиран ХРС спрямо EPOS. От изследваните, 50% са имали LM резултат – 0; 26% са имали LM резултат от 1 до 3; а 23% са имали LM резултат 4 или повече. Двадесет и пет (3,0%) пациенти са имали клинично базиран ХРС (на базата на LM резултат ≥ 4) и 53 (6,4%) пациенти са имали клинично базиран ХРС (въз основа на LM резултат > 0). При изследваните пациенти, които не са съобщили за симптоми от горните дихателни пътища, 57% са имали LM резултат от 0; 30% са имали LM резултат от 1 до 3; а 12% са имали LM резултат от 4 или повече. Авторите са установили честота на клинично базиран ХРС (в зависимост от граничната точка на LM; т.е. LM ≥ 4 или LM > 0) от 3,0% до 6,4% в относително произволно селектирана група субекти. Друго проучване е събрало информация, базирана на въпросници и проведени КТ-скенери на синусите на 646 участници, селектирани от популационна извадка на пациенти от доболничната помощ. Симптоматичният статус е бил базиран на критерии от гайдлайни, а рентгенологичният е бил базиран на системата LM с гранични точки от ≥ 3 , 4 или 6. Авторите установяват разпространение от 11,1%, 9,9% и 5,7% сред жените и 16,1%, 14,6% и 8,7% сред мъжете според различните гранични точки на LM. Когато се съчетае със симптоматиката, пропорцията на клинично базиран ХРС е 1,7%, 1,6% и 0,45% сред жените и 8,8%, 7,5% и 3,6% сред мъжете. Резултатите на тези две проучвания са много сходни, сочещи преобладаване на ХРС въз основа на симптомите и КТ данни от около 3%.

На последно място, разпространението на ХРС може да бъде изчислено въз основа на данните от доказаните диагнози на лекарите. Базата данни на здравеопазването позволяват осъществяването на кохортни проучвания, базирани на големи популационни извадки, с малки финансови и времеви разходи. Въпреки това, рискът от неточно идентифициране на кохорта може да доведе до предубеденонекоректни резултати.

Доклад на Luietal. показва, че в 27 проучвания, събрали специфично-насочена информация за ХРС от базата данни на здравни досиета, са идентифицирани осем различни дефиниции за ХРС, анализирайки 13 различни административни база данни. По МКБ-9 най-често използваната дефиниция за ХРС е бил кодът 473.x. Изследваните случаи на ХРС (два или повече) в период от две години след референтния случай, които са класифицирани с кодове 471.x или 473.x по системата на МКБ, затвърждават валидността на анализа, постигайки 77% чувствителност и 79% специфичност. Данните, които могат да бъдат използвани за оценка на разпространението, както и медицинските посещения, са ограничени. През 2000 година, на 2405 пациенти от окръг Олмстед е била поставена диагнозата ХРС с МКБ-9 код. От тях 1627

(67.7%) са били жени и 778 (32.3%) са били мъже. Честота, коригирана по обща възраст и пол, на 100 000 души е била 1955 (1.96%). Разпространението по средна възраст и стандартизирано по пол на диагностициран ХРС в Канада е било 2.5 (обхват 2.3-2.7) на 1 000 души. Изчисленото разпространение въз основа на възрастово-специфична честота е вариало между 18,8 (95% CI, 18.7-18.9) и 23,3 (95% CI, 23.1-23.5) на 1000 население през периода 2004-2005 до 2013-2014, като не е открита очевидна нарастваща тенденция. Наблюдавала се е голяма географска вариация в диагностицираното разпространение на ХРС.

Проучванията на база данни на общопрактикуващи лекари (GP) често страдат от неоптимално разграничаване между ОХС (остър риносинуит) и ХРС. Доклад на Hoffmans et al. показва, че общопрактикуващите лекари често не правят разлика между двете заболявания.

Проучване на Xiao et al. изследва ретроспективно произволна извадка от възрастни пациенти, диагностицирани с ХРС през 2016 г. въз основа на кодове на МКБ-10 от отделенията за първична помощ и оториноларингологичните отделения. Броят на пациентите, отговарящи напълно на критериите на Американската Академия по Отоларингология - Хирургия на Главата и шия (AAO-HNS), е бил много нисък в процентно съдържание - GP пациенти - 0.97% и нисък от оториноларингологичните пациенти - 28.9%. В допълнителната помощ по-често се е срещала продължителност на симптомите под 12 седмици (81.6% срещу 53.6%, $p < 0,0001$), както и в повечето случаи са липсвали данни за възпаление (97.4% срещу 50.0%, $p < 0,0001$). Наличието на по-малко от 2 от необходимите симптоми се е срещало значително повече в оториноларингологията (63.8% срещу 50.8%, $p = 0,013$). Най-неизследваният симптом е бил намаленото обоняние (97.7% в допълнителната помощ, 69.1% в УНГ). Очевидна е необходимостта от ясни критерии, по които да се правят проучвания за ХРС в здравеопазването.

5.1.1.1. ХРС: разлика между ХРСсНП и ХРСбНП

(ХРСсНП хроничен риносинуит с назална полипоза; ХРСбНП – хроничен риносинуит без назална полипоза)

ХРС може да бъде класифициран като ХРС с назална полипоза (ХРСсНП) и ХРС без назална полипоза (ХРСбНП).

Информацията относно честотата на ХРСсНП е ограничена. Две скандинавски проучвания са изследвали честота на назална полипоза във възрастното население. През декември 2000 г. са избрани 1900 обитателя на възраст над 20 години, подбрани по пол и възраст, на случаен принцип от общинския регистър на населението на Скюде, Швеция. Участниците са поканени на клинични посещения, при които са разпитани за ринит, астма, аспиринова нетолерантност и прегледани с назална ендоскопия. Общо 1 387 доброволци (73% от извадката) са били изследвани. Назална полипоза се е срещала при 2.7% (95% уверен интервал, 1.9-3.5), като назални полипи са се срещали по-често при мъжете (2.2 към 1), при възрастни (5% при хора на 60 години

или повече) и астматици. Подобни данни са били установени и в Дания, където за период от 6 години всички пациенти с полипоза, диагностицирана за първи път ($n = 252$; 174 мъже, 78 жени), са били проспективно регистрирани в учебната клиника и сравнени с фоновото население. Средната изчислена честота за всички възрастови групи е била 0.86 и 0.39 пациенти на хиляда души годишно съответно за мъже и жени. С изчислена продължителност на заболяването от 20 години резултатите са довели до разпространение при мъжете – 1.92 и 0.78 при жените. Чрез използването на валидиран въпросник /алгоритъм (90% специфичност и чувствителност) в популационно-произволна извадка, Klossek et al. са изчислили честота от 2.11% (95% PI 1.83-2.39). Пациентите с ХРСсНП ($n = 212$, 45% мъже) са били на възраст 49.4 ± 17.6 години. Не се е наблюдавал превес спрямо пол, но се е установила тенденция назалната полипоза да се увеличава с възрастта. Средна продължителност на изява на назалните симптоми е била 22.4 ± 15.7 години.

Чрез използването на данни от електронни здравни досиета на 446 480 пациенти от първичната медицинска помощ на клиника Geisinger Tan et al. са направили проучване с цел да се определи честотата на ХРСсНП и ХРСбНП. (19) Средната измерена честота на ХРС е била 83 ± 13 случая на ХРСсНП на 100 000 човек-години и 1048 ± 78 случая на ХРСбНП на 100 000 човек-години. През периода 2007 -2009 г. 595 пациенти със случайно открит ХРСсНП и 7523 пациенти със случайно открит ХРСбНП са били установени и сравнени с 8118 пациенти тип контрола. В сравнение с контролите и пациентите с ХРСбНП тези пациенти с ХРСсНП са били по-възрастни и в повечето случаи са били мъже. Won et al. са установили честота на разпространението на ХРСбНП и ХРСсНП от съответно $3.5 \pm 0.2\%$ и $2.5 \pm 0.2\%$ (средно \pm SE). Класифицирано по възрастова група, разпространението на ХРСсНП се е увеличавало с възрастта (≥ 18 години), което е било особено забележимо при пациенти над 40-годишна възраст, докато ХРСбНП е бил по-разпространен при пациентите на възраст под 40 години. Пациентите с диагноза ХРСсНП са били в повечето случаи мъже, имали са по-висок ИТМ, били са пушачи и са имали по-често астма спрямо тези с ХРСбНП или пациентите без ХРС.

ХРСсНП е бил в значителна корелация с астма при възрастни (астма, която настъпва след 18-годишна възраст) или къснопроявяваща се астма (настъпва след 40 години), докато ХРС без назална полипоза е бил асоцииран с астма в детска възраст (начало преди 18 години) или ранно-настъпваща астма (начало преди 40 години) при възрастни. Двете подгрупи на ХРС са показали значителна асоциация с настояща астма, но не ис астма в миналото. Честотата на съпътстващата астма обаче е била под 10% сред субектите с ХРС.

През 2012 г. Soler et al. изследват каква е ролята на пола и расата относно хирургичните резултати при пациенти с ХРСсНП и астма. В това проучване при афроамериканците с ХРСсНП се е наблюдавало по-слабо подобрене след извършването на ендоскопска операция на синусите спрямо при кавказите. Наблюдаваната разлика спрямо етническата принадлежност подлежи

на още проучвания и е нужно да бъде доказана, тъй като би могла да се дължи на други социално-икономически фактори като достъпността до здравеопазване в определената популация. Това проучване също така показва, че разпространението на ХРС е по-ниско сред азиатското (7%) и испанското население (8.6%), отколкото сред чернокожото (13.3%) или кавказкото население (разпространение около 13% също).

Няма обаче съществена разлика по отношение на пола. Това се потвърждава и от изследването на Hirsch et al. през 2017 г., което е установило, че жените са по-склонни към боледуване от остър риносинусит, но че при ХРС не се наблюдава полово съотношение. Hoffmans et al. са достигнали до същите изводи относно етническата принадлежност и пол в проучването си, което е включвало 8 347 холандци през 2017 г.

През 2016 г. Brescia et al. са изследвали разликата в разпространението на ХРС между възрастни и млади хора. Назални полипи са рецидивирали по-рядко при възрастни хора след извършването на ендоскопска синус хирургия, вероятно защото при ХРС при възрастни хора има по-малка еозинофилна инфилтрация, за която е известно, че увеличава риска от рецидив. Освен това делът на пациентите с алергия е бил значително по-висок сред младите хора, отколкото при възрастните, но е нямало разлика в разпространението на астмата и при двете популации. Cho et al. установяват същия резултат в своето проучване, предполагайки че, когато ХРС се проявява при възрастните хора, патогенезата е различна и е свързана по-малко с алергична реакция и еозинофилна инфилтрация, но повече с формирането на назални полипи.

5.1.2. Предразполагащи фактори за ХРСсНП и ХРСбНП

5.1.2.1 Алергия:

Връзката между атопията и ХРС е добре проучена и е била обект на много проучвания. През 2014 г. Wilson извършва систематично проучване. Общо 24 статии са отговоряли на критериите за включване в проучването; 18 статии са разглеждали връзката между алергията и ХРСсНП, като 10 статии са показвали такава асоциация, 7 статии са показали липса на асоциация и една статия е показала възможна асоциация. В девет статии се е изследвала връзката между алергията и ХРСбНП, като четири статии докладват асоциация и пет статии, които не показват такава асоциация. Четири проучвания директно изследват и анализират ролята на алергиите при ХРСсНП и ХРСбНП, и отново резултатите са били смесени. Не са били открити статии, които да проучват повлияването на ХРСсНП и ХРСбНП при лечение на алергичността. Изводите на авторите са, че ролята на алергиите при ХРСсНП и ХРСбНП все още е противоречива с ниско ниво на достоверност и липса на доказателства. Въз основа на наличните данни препоръките гласят, че тестването и лечението на алергиите са опционално подходящи при ХРСсНП и ХРСбНП. От 2014 г. насам са публикувани няколко забележителни проучвания. Скорошно несистематично изследване сочи към факта, че може при различни фенотипове/ендотипове на ХРС да има променлива асоциация с алергиите. Авторите по-

сочват алергичния гъбичен риносинусит/allergic fungal rhinosinusitis (АГРС) и централна компартмънт атопична болест/central compartment atopic disease (ЦКАБ). Това предположение е било изтъкнато и в скорошно проучване от Обединеното кралство, което е анализирано разликите между различни фенотипове на ХРС и контролите при пациенти във вторичните грижи. Анализът е включвал 1470 участници в проучването: 221 контроли, 553 ХРСбНП, 651 ХРСсНП и 45 АГРС. Разпространението на инхалаторна алергия е било съответно 13.1; 20.3; 31.0 и 33.3%; алергията към домашен прах и акари е била значително по-висока при ХРСсНП (16%) в сравнение с ХРСбНП (9%) в това проучване.

В заключение, разпространението на алергията при ХРС може да варира в зависимост от фенотипа, като ЦКАБ и АГРС имат по-голяма асоциация към алергиите, отколкото ХРСсНП и ХРСбНП. Големи проучвания, изследващи взаимоотношенията в различни условия, са необходими като доклада на Philpott.

5.1.2.2. Астма и други заболявания на долните дихателни пътища:

За разлика от алергията и ХРС, връзката между ХРС и астмата е безспорна.

Разпространението на астмата е около 25% при пациенти с ХРС в сравнение с общата популация, където е 5%. Над 52 000 възрастни на възраст 18-75 години, живеещи в 19 центъра в 12 държави, са били изследвани от асоциацията GA2LEN и се е достигнало до заключението, че има силна асоциация между астма и ХРС. Асоциацията с астма е била по-силна при тези, които съобщават, както за ХРС, така и за алергичен ринит. В по-рано споменатото проучване от Великобритания, разпространението на астма е било 9.95% при контролите, 21.2% при пациентите с ХРСбНП, 44.9% при ХРСсНП и 73.3% при пациенти с АГРС. Подгрупа от 3337 участници с и без астма, както и ХРС от по-ранно споменатата кохорта на GA2LEN, са били допълнително изследвани за понижаване в белодробната функция. Участниците с астма са имали по-ниска стойност на форсирания експираторен обем (ФЕО) и по-стръмна крива на форсирания експираторен обем за 1 секунда (ФЕО1) спрямо еквивалентите за възрастта при пушене на 1-2 кутии цигари дневно.

a. Immune system	
Gene	Reference
ALOX5AP	Al-Shemari et al. 2008 ⁽⁸⁰⁴⁾ ; Henmyr et al. 2014 ⁽⁸⁰⁵⁾
AOAH	Bossé et al. 2009 ⁽⁸⁰⁶⁾ ; Zhang et al. 2012 ⁽⁸⁰⁷⁾
IL1A	Karjalainen et al. 2003 ⁽⁸⁴⁶⁾ ; Erbek et al. 2007 ⁽⁸⁰⁸⁾ ; Mfuno Endam et al. 2010 ⁽⁸⁰⁹⁾
IL1B	Erbek et al. 2007 ⁽⁸⁰⁸⁾ ; Bernstein et al. 2009 ⁽⁸¹⁰⁾
IL10	Kim et al. 2009 ⁽⁸¹¹⁾ ; Bernstein et al. 2009 ⁽⁸¹⁰⁾ ; Zhang 2012 ⁽⁸¹²⁾
IL22RA1	Endam 2009 ⁽⁸¹³⁾ ; Henmyr 2014 ⁽⁸⁰⁵⁾
IL33	Buyschaert 2010 ⁽⁸¹⁴⁾ ; Kristjansson 2019 ⁽⁴³⁶⁾
IRAK-4	Tewfik et al. 2009 ⁽⁸¹⁵⁾ ; Zhang et al. 2011 ⁽⁸¹⁶⁾
NOS1	Castano et al. 2009 ⁽⁸¹⁷⁾ ; Zhang et al. 2011 ⁽⁸¹⁶⁾ ; Henmyr et al. 2014 ⁽⁸⁰⁵⁾
NOS1AP	Zhang et al. 2011 ⁽⁸¹⁶⁾ ; Henmyr et al. 2014 ⁽⁸⁰⁵⁾

TAS2R38	Adappa et al. 2014 ⁽¹¹⁶⁾ ; Mfuna Endam et al. 2014 ⁽¹¹¹⁾ ; Purnell et al. 2019 ⁽¹¹⁷⁾
TGFB1	Henmyr et al. 2014 ⁽⁸⁰⁵⁾
TNFA	Erbek et al. 2007 ⁽⁸⁰⁸⁾ ; Bernstein et al. 2009 ⁽⁸¹⁰⁾ ; Batikhan et al. 2010 ⁽⁸¹⁸⁾
b. Barrier and structural	
Gene	Reference
None	None
c. Not easily categorised	
Gene	Reference
DCBLD2	Pasaje et al. 2012 ⁽⁸¹⁹⁾ ; Henmyr et al. 2014 ⁽⁸⁰⁵⁾
PARS2	Bossé et al. 2009 ⁽⁸⁰⁶⁾ ; Henmyr et al. 2014 ⁽⁸⁰⁵⁾
RYBP	Bossé et al. 2009 ⁽⁸⁰⁶⁾ ; Zhang et al. 2011 ⁽⁸¹⁶⁾ ; Cormier et al. 2014 ⁽¹⁰²⁾

Пациентите с атопия имали крива, еквивалентна на контролните, но нито тези с ХРС, нито само с атопия, са били свързани с такъв спад.

Chenetal. са извършили проучване, като са идентифицирали пациенти, наскоро диагностицирани с астма в Тайван, и са анализирали честотата на ХРС в тази популация. След корекция по пол, възраст и придружаващи заболявания, авторите са показали, че астмата е независим предиктор за ХРС, с или без назални полипи (отношение на шансовете 2.58 за ХРСбНП). Хронологично варира и се различава дали се развива първо астма или ХРС.

Японско проучване показва, че няма съществена разлика относно времето на поява между двете заболявания. Хрипове и дихателен дискомфорт са налице при 31 до 42% от пациентите с ХРСсНП; за астма се съобщава при 26% от пациентите с ХРСсНП, в сравнение с 6% от контролите. От друга страна, 7% от пациентите с астма имат назални полипи с честота 13% при не-атопичната астма и 5% при атопична астма, и имат повече назални симптоми от пациентите, които са с ХРС без астма. При пациенти с астма и ХРС, значителна част от въздействието на ХРС върху качеството за живот се опосредства косвено чрез ефекта на ХРС към по-лош контрол на астмата, което след това може да доведе до намаляване качеството на живот.

Няколко автори съобщават за по-високата честота на ХРС при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). Получените резултати зависят най-вече от критериите за ХРС, приложени в проучването. Честотата на симптоми от горните дихателни пътища сред пациентите с ХОББ би могла да достигне до 88%, но когато са приложени по-обективни тестове за диагностициране на ХРС (като КТ сканиране), се е докладвала по-ниска процентна честота (53%). Симптомите с произход от ХРС значително допълнително увреждат качеството на живот на пациентите с ХОББ. Пушенето трябва да се счита за важен рисков фактор за ХРС.

В рамките на GA2LEN са били изследвани 935 възрастни (869, отговарящи на условията за анализ: 237 ХРСбНП; 445 ХРСсНП; 187 контроли). Придружаващи заболявания като астма, алергия, екзема, хранителна алергия, уртикария и хронична обструктивна белодробна болест са били наблюдавани значително по-често при пациенти с ХРС. Друго хронично белодробно заболяване е било проучено, благодарение на Националния анализ на базата данни в Тайван. Били са изследвани 68 058 пациентив проучване, което е

обхваляло много области и се е извършило в няколко локации. Сред тях са открити 569 пациенти, които са били развили ХРС през петте години на проследяването. След корекция на данните се е установило, че ХОББ е независим предиктор за ХРС без полипи в носа.

Бронхиектазията е хронично бронхиално заболяване с перманентно и необратимо разрушаване и дилатация на бронхиалната стена, което води до задържане на секрет и рецидивиращи инфекции. Повече от 50% от случаите на бронхиектазии са идиопатични, но тъй като са заболяване на респираторния тракт, някои изследователи са изследвали връзката между него и ХРС. В проучването си Guileman *et al.* установяват, че 77% от пациентите, страдащи от бронхиектазии, имат и ХРС, а 26% от тях имат назални полипи, както при идиопатични, така и припостинфекциозни бронхиектазии. Някои автори предполагат, че при бронхиектазната болест има нарушение на цилиарната функция подобно на синдрома на Картагенер, чрез което може да се обясни наличието и насиноназална симптоматика.

5.1.2.3 Изострено респираторно заболяване от нестероидно-противовъзпалителни средства (НСПВС) – Н-ИРЗ:

Нестероидно-противовъзпалителни средства (НСПВС)-изострено респираторно заболяване (Н-ИРЗ) е хронично еозинофилно, възпалително нарушение на дихателните пътища, възникващо при пациенти с астма и/или ХРС с назални полипи (ХРСсНП), чиито симптоми се влошават от употребата на НСПВС, включително аспирин.

Патогенезата на Н-ИРЗ е свързана с дисрегулация на ейкозаноидовия синтез, водеща до еозинофилно възпаление на мембраните на носа и синусите и повишено производство на левкотриени, което допълнително се подсилва от циклооксигеназа (СОХ) - 1 инхибитор (аспирин или НСПВС).

Появата на респираторни симптоми след прием на НСПВС е била докладвана от 1,8% от общото европейско население и от 10% - 20% от пациентите с астма. Разпространението на дихателните реакции към НСПВС е било по-високо при участниците с наличие на симптоми от ХРС и симптоми на астма през последните 12 месеца, но не е било свързано с алергичен ринит.

В споменатия анализ на Обединеното кралство, честота на разпространение на докладваната чувствителност към аспирин е била 2.3 в контролната група, 3.3 при пациентите с ХРСбНП, 9.6 при пациенти с ХРСсНП и 40% в групата на АГРС. Екзацербация на симптоматиката при прием на хранителни продукти с по-високо съдържание на салицилат се е наблюдавала повече при пациентите с АГРС и ХРСсНП, както и при пациенти с ХРСбНП, но в по-слабо отношение спрямо контролните групи пациенти. В третичните центрове разпространението на Н-ИРЗ сред пациенти с ХРСсНП е било 16%. Пациенти с обострено аспирин-респираторно заболяване (ОАРС) са били претърпели двойно повече операции на синусите ($p < .001$) и са били на значително по-млада възраст при осъществяване на първата им операция, отколкото пациентите с ХРСсНП без Н-ИРЗ.

Заболяването на горните дихателни пътища при пациенти с Н-ИРЗ обик-

новено се проявява като ХРСсНП. Обичайно, симптомите от горните дихателни пътища са по-тежки, степента на засягане на КТ и рецидивирането на назалните полипи след операция са по-чести при пациентите с Н-ИРЗ, отколкото при пациенти с ХРСсНП и толерантност към НСПВС.

Диагнозата се основава главно на анамнестичните данни, а аспириин-провокационни тестове са необходими само, когато казусът не е ясен.

5.1.2.4. Иmunни дефицити:

Силни доказателства сочат към това, че имунните дефицити се срещат по-често при пациенти с ХРС. В метаанализ, включващ в себе си 13 проучвания, които са обхванали общо 1418 лица с ХРС от 13, е установено, че 23% от пациентите с трудно податлив на лечение ХРС и 13% от лицата с рецидивиращ ХРС са имали имуноглобулинов дефицит. Скоро извършено изследване показва, че разпространението на имунна недостатъчност може да достигне до 50% при „трудните за лечение“ случаи на ХРС и че е препоръчително да се предприеме извършването на имунологични тестове в тези случаи. Други автори препоръчват систематично да се въведе провеждането на имунологични тестове при диагностицирането на ХРС, особено в случаите, когато болестта не се подобрява от стандартно лечение или има негативно влияние върху заболяемостта или качеството на живота.

Най-често откритите видове имунна недостатъчност, открити при тези случаи, са били комбиниран имунодефицит (10% случаи) и дефицит на имуноглобулин А (IgA) (6% случаи). Селективният дефицит на IgA е най-често срещаната имунодефицитна болест, като се среща при 1 на 600 индивида, но обикновено лицата са асимптоматични. При много от пациентите, включени в метаанализа, се е установило, че са имали дефицит на антитела, подкласови или специфични. Все още няма единно установени лабораторни критерии за диагностика на тези състояния, както и еднообразно приети клинични изводи след поставяне на диагнозата. Много от изследванията, включени в метаанализа са извършени в третични центрове и това може да е предубедило към това, популацията от изследвани пациенти да имат подлежащи имунни дефицити. Като се изключат тези резерви относно проучването, вероятността разпространението на хипогамаглобулинемия при пациенти с ХРС е значително по-висока спрямо тази в общата популация.

5.1.2.5. Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ):

Гастро-езофагеалната рефлуксна болест (ГЕРБ) е често срещано стомашно-чревно разстройство, което се среща приблизително при 10% от западните популации и се предполага, че е един от рисковите фактори, които предизвикват ХРС и допринасят също за неговото влошаване.

Връзката между ГЕРБ и ХРС остава все още ненапълно определена поради своята сложност и не е уточнено дали при пациентите с рецидивиращ ХРС е показано антирефлуксно лечение. В скоро проведен метаанализ през 2016 г. са били анализирани 32 публикации, които оценяват честотата на

ХРС сред болните с ГЕРБ и обратното.

В скорошно извършен систематичен анализ Leasonetal. са включили проучвания (n = 32), които са се състояли от изследвания, докладващи патогенни фактори (n = 20), епидемиологична асоциация (n = 8), прогностични взаимодействия (n = 3) и комбинация от тези резултати (n = 1).

Заключението е било, че потенциалната патогенетична роля на ГЕРБ в ХРС е подкрепена и достоверна; при лицата, страдащи от ХРС, честотата на интраназална локация на *Helicobacterpylori* и киселинен рефлукс, е била висока, отколкото при лицата без ХРС.

Сравнено с асимптоматичната контролна група, честотата на гастро-езофагеален рефлукс, измерен чрез 24-часов мултиканален интралуминален импеданс (МИИ) – рН – мониторинг, е била по-висока при пациентите с ХРС. ХРС се наблюдава по-често при пациенти с ГЕРБ, отколкото при тези без ГЕРБ. Има спорни доказателства относно това ГЕРБ да е фактор при неуспеха на лечение на ХРС.

Друг систематичен обзор, в който се разглеждат 12 статии, е идентифицирал осем статии, в които се обсъжда връзката между ХРС и ГЕРБ, особено тази при ХРС, неподатлив на конзервативно или хирургично лечение. В крайна сметка обаче заключението на авторите е, че изследваните групи са били малки и методите на анализ различни.

Изглежда, че връзката между ГЕРБ и ХРС е двупосочна. Leason е tal. предполагат, че назофарингеалният рефлукс довежда до това стомашна киселина и пепсинов рефлукс да попаднат директно в носната кухина, предимно в легнало положение, предизвиквайки назално възпаление, което съответно влошава ХРС. Друга хипотеза разглежда интраназалното присъствие на бактерията *H. pylori*, която също се открива в носната кухина и тъй като е известна със своята агресия и ролята си в патогенезата на стомашни язви, гастрит и рак на стомаха, то е достоверно да се предположи същата патогенеза в носната кухина.

Освен това, назалният пепсин, стомашна киселина и локално еозинофилната инфилтрация са по-разпространени в носната кухина при пациенти с ГЕРБ и ХРС, индуцираното назално възпаление е по-важно и обяснява резултатите от проучванията, че пациентите с ГЕРБ и ХРС са имали по-изявена симптоматика на ХРС (по-високи стойности на сино-назалния тест (SNOT) -22, повече използвана медикация за лечение на ХРС, повече проведени операции тип ендоскопска синус-хирургия] от пациентите с ХРС, но без ГЕРБ.

Друга хипотеза твърди, че прилаганите кортикостероиди и антибиотици при лечението на ХРС могат да предизвикат или влошат ГЕРБ, най-вече при повтарящи се и агресивни CRS.

Това предполага, че може да има полза от провеждането на антирефлуксно лечение при пациентите с ХРС, дори и да няма изявени симптоми на ГЕРБ. Все още обаче не е доказано, че подобреното на симптомите на гастроезофагеален рефлукс би корелирало с намаляване на симптоматиката на ХРС.

5.1.2.6. Вариация в назалната анатомия:

Обструкцията на остеомеаталния комплекс е един от рисковите фактори за развитието на ХРС, поради което е било необходимо проучването на анатомичните вариации. Систематичен обзор, анализиращ ролята на септалните девиации при ХРС, демонстрира значителна връзка между девиацията на септалната преграда и риносинусит. Клиничният ефект обаче е бил скромен, но интересно е било, че във всички проучвания, които са изследвали латералността на риносинусита, свързана със септална девиация, установеното възпаление е било двустранно.

В скорошно проучване са анализирани компютърните томографии и назалните ендоскопии при пациенти с ХРС и е установено, че 88,2% от пациентите са имали изкривена носна преграда и 76,4% са имали булознакonha. Тези резултати обаче са били близки до тези, открити в ретроспективни проучвания сред общата популация и са незначителни.

В свой доклад Sedagha *et al.* са изследвали КТ-скенерите на пациенти с ХРС и са установили, че синоназалните анатомични варианти като инфра-орбитални клетки и фронталните междусинусови клетки са свързани с по-бързото прогресиране на ХРС, но тази честота не е била сравнена спрямо популацията без ХРС. Въпреки че пациентите с ХРС не е необходимо да имат по-висока честота на специфични анатомични отклонения, изглежда, че тяхното наличие може да повлияе прогресията на заболяването.

5.1.2.7. Микробиология

5.1.2.7.1. Бактерии и биофилми:

Патофизиологията на ХРС е многофакторна, но най-вече се разглежда като възпалително заболяване на горните дихателни пътища, аналогично на астма в долните дихателни пътища. Това е мултифакторно условие, при което микробиотата може да играе патогенна роля. Тъй като носът не е стерил, а културен секрет от синусите, получен през носа, винаги ще доведе до растеж на микроби, докато причинно-следствената връзка в ХРС не е така установена от наличието на позитивна култура. Опитите да се определи ролята на инфекцията, базирана на реакцията към антибиотично лечение, също са трудни. ХРС като цяло не се повлиява благоприятно от краткосрочното или дългосрочното лечение с антибиотици. Проучванията върху микробиологията при ХРС са показали разнообразие от бактерии в зависимост от географското местоположение, преоперативно и скоро след употреба на антибиотици. *Staphylococcus aureus* (SA) е чест колонизатор при хората и се счита, че е свързан с хроничните заболявания на дихателните пътища, включително с ХРС и астмата. При изследвания върху общата популация, назалната колонизация от *Staphylococcus aureus* е ималазначителна връзка с разпространението на астмата. В проучванията на пациенти с ХРС също са открити положителни асоциации, но са имали значителна хетерогенност и резултатите са сравними между тези с ХРС с и без назални полипи. Последните подобрения в микробиологичните техники значително са допринесли относно разбирането на сложния характер на това

взаимодействие. Естеството на взаимодействието между микробиотата и локалната имунна система е много сложно и не е била напълно изяснено. Ролята, която изпълняват микробиомите при ХРС, е трудно да бъде ясно определена в сегашно време поради трудности в лабораторните техники и наличието на малко проучвания с ограничен брой изследвания. Вероятно е бактериалните и гъбичните микробиоми на дихателните пътища да са в динамичност и да преживяват естествени изменения в разнообразието си с времето. Основните причини за тези промени вероятно са комбинация между измененията в климата на околната среда и факторите на приемника. Една малка съществена общност е персистирила през целия двугодишен период на изследване и вземане на проби: *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и *Staphylococcus*, както и един вид гъби, *Malassezia restricta*.

Наличието на биофилми при пациенти с ХРС е било за първи път демонстрирано през 2004 г. чрез сканираща електронна микроскопия на носната лигавица на пациенти с ХРС. Биофилмът включва всеки синтрофичен консорциум от микроорганизми, при които клетките се придържат една към друга и често също и към повърхност. Тези прилепнали клетки се враждат в хлъзгавия извън клетъчен матрикс, който е съставен от екстра целуларни полимерни вещества.

Поради това, че имат триизмерна структура и представляват общност от микроорганизми и техният начин на живот, метафорично се описват като градове за микроби. Микробите образуват биофилм в отговор на различни фактори, които могат да включват клетъчно разпознаване на специфични или неспецифични места за закрепване на повърхността, хранителни сигнали или в някои случаи при излагане на планктонните клетки на суб-инхибиторни концентрации на антибиотици.

Клетка, която преминава към режим на растеж в биофилма, претърпява фенотипна промяна в поведението си, при което големи набори от гени биват различно регулирани. От появата на откриването на биофилмите при ХРС множество бактериални организми са били въввлечени като *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. От тези, биофилмите със *Staphylococcus aureus* имат най-голяма асоциация със силно повтарящи се и неподатливи случаи на ХРС, вероятно поради техният потенциал да произвеждат антигени. Възможността за формиране на биофилми при пациенти с ХРС варира от 29 до 72%. Пациентите, страдащи от ХРС и наличие на биофилм, боледуват по-тежко пред оперативно, като персистира симптоматика и постоперативно, вкл. имат продължаващо възпаление на лигавицата и страдат от инфекции.

5.1.2.7.2. Вируси:

Ролята на вирусните инфекции в индуцирането или обострянето на ХРС вече е проучена. Чрез молекулярно секвениране е установено, че коронавирусите са най-честият твирис при пациентите с ХРС. Парагрипните вируси са били идентифицирани като основната причина за постинфекциозна олфакторна дисфункция и е възможно да играят роля при патогенезата на ХРС. Острите обостряния на ХРС все повече се обозначават като важна болестна единица със значително въздействие върху качеството на живот. Текущи доказателства подкрепят ролята на краткотрайната вирусна инфекция като начален възпалителен стимул в патогенезата на остри обостряния при ХРС.

5.1.2.7.3. Гъбична инфекция:

Хроничният гъбичен риносинусит може да представлява широк спектър от заболявания, вариращи от лека форма на повърхностна колонизация (сапрофитна гъбична инфекция и гъбична топка), алергични прояви, до хроничен грануломатозен инвазивен гъбичен риносинусит.

5.1.2.8. Цилиарно нарушение:

Мотилитетните цилиарни разстройства са широко изследвани при първична цилиарнадискинезия (pcd), рядко и недостатъчно разпознаваемо генетично заболяване, характеризиращо се с нарушен мукоцилиарен клирънс. Дефектен мукоцилиарен клирънс, доказан от нарушения в ултраструктурата и/или функцията на респираторните реснички, също има роля при ХРС.

При здрави индивиди мукоцилиарният клирънс (МЦК) е част от вродения защитен механизъм и функционира със защита на дихателните пътища, като улавя вдишаните патогени в мукусния слой на епителната повърхност и ги изтласква от дихателните пътища чрез координирано движение на ресничките. Нормалното функциониране на МЦК се състои от два еднакво важни компонента: производство на мукус и неговия транспорт. Когато МЦК е компрометиран, дихателните пътища стават уязвими към един порочен цикъл на инфекция и обструкция. Външни фактори като замърсители и микроби могат пряко и косвено да повлияят на нормалната функция на ресничките. Този феномен е явен при пациентите с ХРС, които страдат от неумолими цикли на инфекция и възпаление, водещи до цилиарна загуба и натрупване на хипервискозна слуз, генериращи дисфункционално мукоцилиарно свързване. В допълнение към директната цилиарна загуба, ресничките, които са оцелели от микробните и/или възпалителни увреди, не функционират нормално (68). Въпреки че в литературата има противоречиви данни относно цилиарното увреждане и неговите промени при пациентите с ХРС, скорошна разработка предполага, че някои пациенти с ХРС имат притъпена цилиарна реакция към стимулите от околната среда, която би могла да е обратима, след като тъканта от инфектираната или възпалена синоназална среда бъде премахната. Това откритие предполага, че местните екзогенни фактори могат да повлияят отрицателно на цилиарната динамична реакция към различни стимули.

Множество екзогенни фактори изменят нормалното физиологично състояние и произтичащите от това възпалителни цитокини вторично обострят нарушенията мукоцилиарен клирънс.

5.1.2.9. Тютюнопушене:

Пушенето трябва да се счита като важен рисков фактор за ХРС. Проучването GA2LEN е показало, че активните пушачи и бившите пушачи са значително свързани с ХРС. Тютюнът е токсичен за носната лигавица и пушенето на цигари играе значителна роля при заболяванията на горните дихателни пътища, тъй като замърсителите и токсините в цигарения дим имат възпалителен ефект и водят до окислителен дистрес на лигавицата, който причинява

нява симптоми като назална обструкция, повишена носна секреция и сухота на лигавицата. Последните систематични обзори са установили наличието на силна корелация между активното и пасивното тютюнопушене спрямо разпространението на ХРС. Педиатричните пациенти, които са изложени на пасивно пушене, проявяват особено лоши резултати.

5.1.2.10 Замърсяване:

Последиците от атаката над Световния търговски център показаха ясно връзката между замърсяването и ХРС. Огромната експозиция на прах върху пожарникарите е довела до значително увеличение в разпространението на ХРС, което корелира с количеството на инхалациите и не е намалало с времето след експозицията.

Наскоро е установено, че замърсителите във въздуха корелират с тежестта на симптомите при ХРС, което се повлиява от нивата на експозиция и има особено силно въздействие върху пациентите с ХРСБНП.

В своя доклад от 2018 г. Geramas *et al.* също са установили, че живеещите в бедни, претъпкани или стари жилища са изложени на по-висок риск от ХРС. Доскоро, наличната литература позволяваше да се направят недостатъчни изводи относно ролята на опасния професионален риск при ХРС. Някои скорошни проучвания обаче показват асоциации между професионалното излагане на хартиен прах, почистващи препарати, метален прах, животни, влага/плесен, отровен газ и физически натоварената работа.

В скорошно португалско проучване е установена важна връзка между излагане на професионален прах и развитието на назални полипи сред текстилните работници, като също Mady *et al.* предполагат, че излагането на въздушните замърсители корелира с тежестта на хроничните синоназални симптоми при ХРСБНП.

5.1.2.11. Обструктивна сънна апнея (ОСА):

Пациенти с недиагностицирана обструктивна сънна апнея (ОСА) често посещават оториноларинголозите с оплаквания като при ХРС. В ретроспективно изследване на възрастни пациенти с основен ринологичен симптом авторите докладват, че ОСА и ХРС имат значително припокриване в симптоматичните си профили и че SNOT-22 тестът може да помогне за идентифицирането на тези с недиагностицирана ОСА. ОСА трябва да се подозира при пациенти, които съобщават за сън-асоцииран симптом като най-силно оплакване и показват по-високи резултати относно психологичните и сънни оплаквания.

Ретроспективно проучване е установило, че обструктивната сънна апнея сама по себе си е независим рисков фактор за развитие на ХРС [съотношение на риска - 3.44 за мъже и 2.63 за жени].

В тайванско проучване, оценяващо пациенти, които са били подложени на функционална ендоскопска синус хирургия, 38% от тях са се оплаквали от сънливост през ден, като този проблем със съня е корелирал с оплакването

за назална обструкция. Синдромът обструктивна сънна апнея (ОСАС) е бил диагностициран при 64,7% от пациентите, но не се е наблюдавала корелация с тежестта на риносинусит. Наличието на назална полипоза не е влошавало проблемите със съня при пациенти с ХРС.

Точната връзка между тези две припокриващи се заболявания все още не е изяснена и са необходими допълнителни по-обхватни проспективни проучвания.

5.1.2.12. Метаболитен синдром и обезитет:

Чрез използване на Корейския национален здравен и хранителен изследователски въпросник (KNHANES), Lee e tal. са анализирали 12 015 индивида и е било установено, че разпространението на ХРС при пациенти с метаболитен синдром (високо ниво на триглицериди, намалено ниво на HDL и повишено кръвно налягане) е било значително по-високо, отколкото при пациенти без метаболитен синдром (14.15 срещу 10.16%; $p < 0,05$). Тази база данни също е била използвана, за да покаже, че затлъстяването само по себе си е независим фактор при развитието на ХРС (отношение на шансовете, 1.46; 95% CI, 1.16-1.84; $p = 0,001$).

Хипотезата е, че има провъзпалително състояние, което е вторично вследствие на прекомерната мастна тъкан, и по този начин се подсилва развитието на възпалителни заболявания като ХРС. Тази асоциация се нуждае от допълнително проучване.

5.1.2.13 Витамин D (VD3):

Вече има достатъчно литературни данни, които показват, че VD3 действа като имуномодулатор върху адаптивния вроден имунитет локално на дихателния епител.

Stokes e tal. са провели систематичен обзор, като са включили седем статии (четири проспективни и три ретроспективни проучвания) с общо 539 пациенти. Значително по-ниски нива на VD3 са били засечени при индивидите с полипоиднифенотипове на ХРС в сравнение с контролите. Ниските нива на VD3 често са корелирали с повишена степен на възпаление.

Авторите заключават, че наличните доказателства сочат, че има значителна връзка между ниските нива на VD3 и полипоиднитефенотипове ХРС. Асоциацията между нивата на VD3 с тежестта на заболяването и потенциалното лечение с VD3 остава неуточнена, което налага по-нататъшни изследвания в тази насока.

5.1.2.14. Алкохол:

Значителен процент от субектите, диагностицирани с хронично заболяване на горните дихателни пътища, съобщават за влошаване на симптоматиката им вследствие на алкохолна употреба.

Най-голямо е било разпространението на назална и бронхиална алкохолна хиперреактивност при пациентите с Н-ИРЗ, последвано от пациентите с ХРСсНП, по-ниска честота е имало при пациенти с ХРСбНП и здрави кон-

троли. Алкохолната свръх чувствителност значително е преобладавала при пациенти с ХРСсНП, страдащи от рецидивиращи епизоди, и при пациенти с тежка симптоматика.

5.1.3. Остри обостряния на ХРС (ООХРС)

5.1.3.1. Епидемиология и предразполагащи фактори:

5.1.3.1.1. Епидемиология :

Острото обостряне на хроничния риносинусит (ООХРС) се определя като влошаване на интензивността на симптомите с връщане към изходната симптоматика на ХРС, често след употреба на кортикостероиди и или антибиотици. Обострянето на симптомите от страна на носа и синусите, които често биват разглеждани като наличие на бактериална инфекция, в действителност може да има много по-сложна основа и да зависи от множество фактори. Това може да се дължи на влошаване на алергичен ринит, наличие на остра вирусна респираторна инфекция, обостряне на астма или други стресови фактори, включително и депресия.

Оплакванията от страна на назална симптоматика са често срещани сред общата популация и без предварителното осъществяване на КТ на синусите е трудно да се установи точно дали обострянето на назалните симптоми е на фона на ХРС. Предишни широкомащабни епидемиологични проучвания следователно не са на разположение. Скорошно епидемиологично проучване се е опитало да преодолее това препятствие чрез изучаване на острото обостряне на назални и синусови симптоми на 200 769 субекта от общата популация, като от тях са били селектирани 7847 субекта и са им изпращани въпросници относно техните оплаквания от страна на носа и синусите съгласно EPOS2012 на всеки четири месеца за период от 16 месеца. Субектите са били класифицирани, както следва; с настоящ и дългосрочен ХРС, с текущ и скорошен ХРС, ХРС в миналото или никога неболедуващи от ХРС. Информацията за предписване на перорални антибиотици и/или орални кортикостероиди се отчитала като знак за обостряне. Разпространението на ХРС е било в превес през зимните месеци и се е срещало най-много сред субектите с настоящ и дългосрочен ХРС, като 25.9% от тези пациенти са имали поне едно обостряне през последните 12 месеца в сравнение с 7.9% в групата от пациенти, които никога не са имали ХРС.

Друго проучване е проследило 209 пациенти с ХРС от третично ниво клиника по ринология, като са били мониториран брой на ХРС инфекции, ХРС-свързаната антибиотична рецепта и употребата на ХРС-свързаните перорални кортикостероиди. Деветдесет пациенти са съобщили, че нямат обостряния, докато 119 пациенти са докладвали три или повече епизода на обостряне през изминалите 12 месеца.

При 108 пациенти с астма и ХРС (69.9% с ХРСсНП)средният брой на обострянията на ХРС през последните 3 месеца е бил 0.8 епизода, като не е

ясно дали това се отнася за определен сезон, но ако се екстраполират стойностите (*Метод за изчисляване стойностите на крайни членове на един ред чрез отчитане на вече известни стойности на средни членове на този ред, който се използва в статистиката*), това би предположило, че става дума за 2.4 епизода годишно при тази определена група пациенти. Същото проучване показва, че честотата на остри обостряния на ХРС има отрицателно въздействие върху контрола на астмата.

Изследване върху ефекта, който причиняват острите обостряния на ХРС, върху качеството на живот, е установило, че при 85 пациенти със среден SNOT резултат 36.8, пациентите са приемали средно 1.5, стандартно отклонение (SD) = 1.9 курса антибиотици заради ХРС през последните 12 месец. Така, разпространението варира в зависимост от кохортата пациенти, които се изследват, сезона и как е било дефинирано обострянето.

5.1.3.1.2. Предразполагащи фактори:

Според по-горе споменатото епидемиологично проучване по-вероятно е да се наблюдава повишена честота на ООХРС при; по-млади бели, жени, нуждаещи се от медицинска помощ или с по-висок индекс на коморбидност на Charlson. Други рискови фактори, идентифицирани в това проучване, са били статусът на ХРС, повишен ИТМ, астма, сенна хрема, мигрена и анамнестични данни за хирургия на синусите.

В изследването си Phillipsetal. са идентифицирали фенотип, предразположен към обостряне, свързан с по-висока синоназална тежест (SNOT резултат над 24), коморбидна астма и липса на назални полипи, което се е асоциирало негативно спрямо риска от обостряне.

5.1.3.2. Патофизиология

5.1.3.2.1. Вируси:

Идентифицирани са над 160 серотипа риновируси, за които се смята, че в голяма степен допринасят и предизвикват възпаления в горните и долните дихателни пътища. Смята се, че риновирусът иницира първично епително увреждане, последвано от вторично увреждане от страна на антивирусната възпалителна реакция на приемника. В идеалния случай това би трябвало да става навреме и да се самоограничава, като се избегнат постоянни възпалителни изменения в синоназалната лигавица. Възпалителната реакция започва с активирането на Toll-подобни рецептори (TLR 3,7 и 9) за инициране на клетъчния отговор, който предизвиква експресия на интерферони и цитокини, което на свой ред води до мобилизация на вътрешните респондери като макрофаги и неутрофили. Наскоро се появиха доказателства за това, че еозинофилите участват в антивирусните дейности и се привличат към мястото на риновирусната инфекция, като наред с други неща това обяснява и астматичните пристъпи, наблюдавани при вирусни инфекции на дихателните пътища.

Проведено наскоро задълбочено проучване открива 147 публикации, из-

следващи въздействието на риновирусите при пациенти с хроничен риносинусит и стига до заключението, че: риновирусните инфекции преобладават при пациентите с ХРС в по-висока степен по сравнение с останалото население, 2) при хора, сблъскали се с риновируси *in vivo*, те предизвикват местен възпалителен отговор, който се проявява с повишаване на цитокините (IL-6, IL-8) в назалната промивка (лаваж) и изменения на лигавицата при магнитно-резонансна визуализация; 3) при контролно *in vitro* заразяване на назалните епителни клетки те дават мощен цитокинов отговор, подобен на този, който откриваме при случаите в жив организъм, което потвърждава причинно-следствената връзка.

Риновируси могат и да нарушат баланса на резидентния микробиом. Изследване, при което здрави участници са инокулирани с риновируси, показва промяна на резидентния микробиом, при която се увеличава относителната численост на *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria subflavia* и *Staphylococcus aureus*. Тази промяна в микробиота би могла да обясни защо вирусните инфекции създават условия за бактериални инфекции

В обобщение, вирусните инфекции с голяма вероятност отключват обостряне на ХРС, при което отговорът на приемника иницира или обостря възпалителна реакция на лигавицата на носа и синусите, включваща еозинофили, и имат потенциала да променят резидентния микробиом в посока увеличаване на количеството на патогенни микроби в дихателните пътища.

5.1.3.2.2. Бактерии:

Микробиологията на проявите на ХРС са изучавани от Брук чрез използване на традиционна култура. Той открива, че в повечето случаи бактериалната флора е подобна на наличната при пациенти със стабилен ХРС, макар *Haemophilus influenzae* значително да преобладава в групата на случаите с обостряне (9 позитивни култури от 30 пациента в остро с обостряне, в сравнение с 2 от 32 пациента със стабилен ХРС).

По-скорошно изследване, в което се използва 16S рибозомна РНК вместо бактерии, изучава синусния микробиот по време на остра проява на ХРС при 134 пациента (65 с ХРСбНП, 55 с ХРСсНП) и 14 - с алергичен гъбичен риносинусит (АГРС). Сред идентифицираните бактерии в най-голямо относително количество са *Staphylococcus spp* (21.3%), *Pseudomonas* (15.0%), *Streptococcus* (14.4%), и *Staphylococcus aureus* (12.4%).

Не се забелязват закономерни разлики и всички различни таксони и видове бактерии и присъстват във всички клинични подгрупи.

При по-голямата част от 50 пациента, претърпели хирургична интервенция на синусите и намиращи се във фаза на обостряне на ХРС, се открива *Staphylococcus aureus* и *S. epidermidis*, като шест пациента са позитивни за наличие на *Haemophilus influenzae* и 5 за наличие на *Pseudomonas aeruginosa*. Това още веднъж показва, че обичайните патогени в дихателните пътища обясняват само малка част от клиничните обостряния на заболяването.

И като обобщение: вирусните инфекции вероятно са основният инициращ фактор за изразени обостряния на хроничния риносинусит (АЕХРС),

при които реакцията на приемника иницира или обостря симптоматичната възпалителна реакция в лигавицата на носа и синусите. Освен това, риновирусите имат потенциала да променят резидентния микробиом в посока увеличаване на количеството на микробни патогени.

Значителни микробиологични изменения, обаче, се регистрират при малък брой от обострянията, което показва, че вероятно причината е в други механизми.

Вирусните инфекции вероятно са основен фактор за изразени обостряния на хроничния риносинусит и риновирусите имат потенциала да променят резидентния микробиом в посока увеличаване на относителния брой на микробните патогени.

5.2. Патопфизиология на хроничния риносинусит с и без носна полипоза

5.2.1. Генетика и епигенетика на ХРС

5.2.1.1. Генетика на ХРС:

Изучаването на ДНК в рамките на Проекта за Човешкия геном в края на 1990-те трябваше да революционизира медицинските гени, позволявайки ни да разбираме на едно ново ниво участващите механизми и да идентифицираме нови цели за лекарствата, като бъдещите терапии се базират на персонализирани генетични характеристики. Независимо от значителния напредък на технологиите, обаче, и радикалното намаление на стойността на генотипирането, ранните опити за приложение на асоциативната генетика са били разочаровани. Моногенни генетични заболявания, където предаването на вариация (и) в състава на единствен ген причинява болест чрез добре описани механизми (такива като генът регулатор на проводимостта на муковисцидозната трансмембрана (CFTR), който носи отговорността за муковисцидозната фиброза), почти не бяха открити. Вместо това, за комплексни характеристики (такива като, ръст, интелигентност, креативност), и характеристики, отнасящи се до комплексни заболявания (като шизофрения, диабет, астма) бе установено, че са свързани със зашеметяващ брой вариации на широко разнообразие от гени, имащи малък принос в наблюдавания фенотип. В същност, за шизофренията, една добре описана болест с ясно различими симптоми, бе установена връзка с вариации на почни сто различни гена. Допълнително усложнение е и това, че често идентифицираните гени на пръв поглед трудно могат да бъдат интегрирани в механистични модели - например, една от основните асоциации в шизофренията е с генното кодиране на C4 - елемент от каскадата на комплемента. Освен това, идентифицираните генетични фактори могат да не модифицират толкова структурата на орган или клетъчна органела, колкото да увеличат податливостта на влияние от страна на средата, като например инфекция или образуване на колонии от нежелани бактерии. И тогава присъствието на бактерии може да допринася за персистирането или поддържането на заболяването. И докато

това усложнява директното транспониране на генетичните резултати в клиниката, геномиката отново бележи напредък и се разработват математически подходи, позволяващи прогнозиране на база множество вариации, вместо да се осляняме само на една единствена.

Наскоро основано търговско предприятие ни позволява да надникнем в бъдещето, като анализира комбинации от еднонуклеотидни полиморфизми (ЕНП) (SNPS) от ДНК на оплодени ембриони за да определи кои са най-подходящите за имплантиране в *in vitro* оплождане (<https://genomicprediction.com>). Въпреки това полезността на това упражнение може да се окаже ограничена, тъй като симулация, използваща истински данни от общогеномно изследване на големи семейства, показва, че симулираните ембриони, избрани като „най-умни“ и „най-високи“ са били само с около 2.5 IQ точки и 2.5 см над средното. Ползата от скрининг анализа на човешки ембриони за полигенни признаци е ограничена.

Независимо от това ХРС извлича ползи от „революцията в генетиката“. Така например, в изследванията на групата на Desrosiers идентифицирането на кандидат гените, свързани със структурата и функцията на епитела и базалната мембрана, доведоха до изучаването на бариерната функция на епителните клетки на пациента с ХРС. Връхната точка на това стана идентифицираният наскоро дефект във възстановяването на тъканта при ХРС (104), което отваря възможност за ново медикаментозно лечение, и потвърждава, че има полза от генетиката. Други открития, плодовете от които все още чакаме, може да станат по-ясни, когато започнем по-добре да разбираме ролята и функциите на идентифицираните предполагаеми кандидат гени.

5.2.1.2. Генетика: общ поглед:

Терминът „генетика“ включва трансмисивни генни вариации, причиняващи или създаващи условия за развитието на въпросната болест или фенотип.

Трансмисивни вариации във функцията на гена може да бъде предизвикана и под въздействието на външни агенти в процес, наречен с термина „епигенетична регулация“ или „епигенетика“. В един по-нов тест бе открито, че пренебрегвани преди, къси секвенции на генома, наречени „микро-РНК“, играят важни роли в регулирането на функцията на гена и предаването на *de novo* генетичен материал чрез вируси, наричани „бактериофаги“, които инфектират бактериите, също могат да модулират генетичните характеристики.

Идентификацията на генетичната основа на една болест може да бъде трудно. Физиологията на синусите е сложна система, включваща множество стъпки дори само в един единствен процес, като разпознаването на патогена и инициране на първоначални защитни реакции. Вариации във функцията на определен брой различни гени или регулиращи елементи може да доведе до дисфункция в рамките на тази система, което в крайна сметка да произведе същия фенотип на широко срещаното заболяване. Освен това, различните генетични вариации в рамките на един ген могат да доведат до различни степени на дисфункцията.

Най-ранно идентифицираните генетични нарушения са били открити, защото са показали ясно проследим модел на наследяване, с добре определен фенотип на болестта или чрез използване на маркери като тест за съдържание на натриев хлорид в потта, който се използва при муковисцидоза. Тези добре охарактеризирани генетични нарушения са свързани с един единствен ген, който има висока пенетрантност и силни ефекти, което улеснява търсенето на генетични причини за заболяването. За разлика от това, повечето хронични заболявания, като астмата и хроничния риносинусит например, са считани за „сложни заболявания“, в развитието на които се предполага участието на множество гени, като всеки генетичен фактор оказва слабо влияние и съответно допринася само отчасти. Допълнително, генетичната основа може да не бъде очевидна от пръв поглед. Например, макар да е очевидно че имунният дефицит може да бъде предпоставка за хронична бактериална инфекция, един дефект на гена, участващ в епителната бариера, може да доведе до лоша регенерация на епитела след повреждането му от вирус, като по този начин се улеснява увреждане под епитела, причинено от бактерии, което води до същия резултат. Независимо от значителните трудности, свързани с множеството фактори, участващи в патогенезата на ХРС, има солидни доказателства в подкрепа на това, че все пак има наследствен компонент в ХРС. Класически пример е муковисцидозата, където хомозиготните мутации в гена регулатор на проводимостта на муковисцидозната трансмембрана (CFTR) водят до дефекти в преноса на хлориди и причиняват клинични прояви на болестта. Хроничният риносинусит, който в по-добрия случай засяга максиларните синуси, е постоянен признак на муковисцидозата. Други примери на добре описани генетични заболявания, които включват ХРС в своя фенотип са формите на цилиарна дискинезия, която може да бъде кодирана от поне 31 различни гени, участващи в кодирането на различна част от структурата на ресничката.

В по-скорошно издаден труд на Оукли и колектив се прави оценка на наследяемостта на ХРСсНП и ХРСбНП сред по-широките слоеве от населението. При изследване на 1638 пациента с ХРСсНП и 24,200 пациента с ХРСбНП, те установяват, че за членове на семейството от първа степен на родство със засегнатите субекти вероятността да развият ХРСсНП е 4.1 пъти по-голяма, а вероятността да развият ХРСбНП е 2.4 по-голяма. Независимо от демонстрирания наследствен компонент, обаче, те все пак предполагат и действие на фактора на средата, тъй като съпрузите на засегнатите пациенти също показват 2.0 по-голяма вероятност за развитие на ХРСбНП. Това се допълва и от изследване, проведено в Швеция. Роднини на пациенти с назална полипоза са проверени за ХРСсНП. 13.4% от роднините са имали назални полипи (сравнено с 2.7% в контролна група на хора, избрани сред населението на Швеция на случаен принцип). Така относителният риск роднините от първа степен да имат назални полипи, в сравнение с контролната група, е 4.9.

Техниките, използвани за идентифициране на генетичната основа на едно

заболяване, включват сравнения между две или повече групи, обикновено разделени по изучавания елемент. Маркерите за генетична вариация („микросателити“ или еднонуклеотидни полиморфизми (ЕНП)), единични гени или множество гени от една пътека се сравняват с цел установяване на разлики в честотата на идентифицираните признаци. Началото на съвременната ера бе положено с въвеждането на „чипове“, позволяващи едновременния анализ на 100,000 + ЕНП, изследвайки целия геном по един свободен от хипотези начин (общогеномно асоциативно изследване (GWAS)). Неотдавна бе използвано цялостно геномно секвениране, обаче, био-информационният анализ си остава етап, ограничаващ скоростта на работата. Потвърждаването на получените данни става чрез възпроизвеждането им при втора популация и/или чрез свързване с специфична за генотипа вариация в биологичен механизъм или резултат. За някои генетични находки, биологичната достоверност може да не бъде очевидна, тъй като ролята, която тези гени изпълняват при нормална функция, може още да не е описана. Един от конкретните проблеми при ХРС са трудностите, свързани със статистическите методи, които са необходими при изучаване на генетичните асоциации; размерът на необходимите популации и стойността на изследванията. Анализването на типичните един милион различни генетични вариации едновременно увеличава риска от мними асоциации. Съответно са необходими големи, добре охарактеризирани популации (1,000-10,000 субекта), и това е свързано с разходи. Следователно, трябва да се внимава при интерпретацията на резултати на генетични проучвания на ХРС в литературата.

5.2.1.3. Изводи от изследването на генетични асоциации при ХРС:

Независимо от тези предизвикателства, генетичните оценки на ХРС предлагат връзки със съществуващи концепции в патофизиологията и изкушават с обещанието за бъдещи резултати. Броят на публикуваните изследвания на генетични асоциации при ХРС са се увеличили през последното десетилетие, увеличавайки броя потенциални кандидат гени, като нееднократно се споменават определени гени, поддържайки тяхната свързаност със заболяването. Увеличеното количество ни позволи да категоризираме кандидат гените по локация или функция. И в двете групи кандидат гените се групират свободно в регулация на имунната функция, бариерната функция, и многообразие от ЕНП в гени, чиито функции са неизвестни или трудни за интегриране в настоящото ни виждане за патофизиологията на ХРС. Забележете, че високият процент идентифицирани гени, свързани с имунната функция, може да отразяват изкривен подбор от изучените кандидат гени, вместо реалното ниво на тяхното участие. Напр., няма предположения за участие в ХРС на гените за бариерна структура и функция, но те са идентифицирани чрез „агностични“ или „свободни от хипотези“ общогеномни подходи. Като следствие дисфункцията на епителната бариера е потвърдена в *in vitro* модели като нова пътека за развитие и персистиране на ХРС. Това подобрява нашето разбиране за процеса на заболяването и отворя възможности за нови цели и подходи в терапията.

Таблица 5.2.1. Списък на гените, свързани със ХРС в повече от едно изследване. Гените са групирани по предполагаема биологична роля: а. свързани с имунната система; б. свързани с епителната бариера; в. трудни за категоризация.

а. Ген, свързан с имунната система
б. Бариерен и структурен ген
в. Ген, труден за категоризиране

5.2.1.4. Епигенетика в ХРС:

Епигенетиката изучава измененията, настъпващи в организмите под въздействието на генетична експресия, която не е пряк резултат от изменение на ДНК секвенции. Това може да доведе до модифициране на генната експресия, която в последствие може да се предаде в и между поколенията.

„Епигенетика” обозначава начина, по който гените взаимодействат със средата за да произведат всеки индивидуален фенотип. От значителен интерес е, че факторите, свързани с повишения риск за степен на тежест на заболяването, като тютюнопушене или *Staphylococcus aureus*, имат отношение към епигенетичната модификация.

Доказателствата за епигенетика *in vivo* са все още малко, но въпреки това, концепциите, предлагани от тези изследвания са интригуващи и обещаващи. Повечето изследвания, правещи оценка на кръвта или назалната епителна тъкан, получена чрез четкова биопсия или от отгледани култури, взети от пациенти, установиха, че епигенетичните изменения са по ясно изразени в епителната тъкан, отколкото в циркулиращата кръв, което показва важноста на контакта с външната среда за тяхното развитие. Това предполага, че патогените могат да играят роля в адаптирането на средата за еволюционен напредък, и подчертава че генетиката съществува съвместно със средата, съставяйки трудностите за намиране на решение за ХРС в „един ген“.

5.2.1.5. Клинични приложения на генетиката и генотипирането при ХРС

5.2.1.5.1. Характеризиране на необяснените имунни дефицити:

Имунните дефицити често присъстват като клиничен портрет или фенотип, където има предположение за имуноен дефицит, който не може да бъде открит с обичайните кръвни тестове. Секвенирането на подозреваемите гени, обаче, може да определи природата на дефекта и да позволи конкретна коригираща терапия.

Един скорошен пример е ново описание на дисфункция на рецептора TLR3 първоначално идентифициран при секвениране на пациенти с *herpes simplex encephalitis*.

5.2.1.5.2. Оценка и избор на терапия за муковисцидоза (CF):

Обикновено при пациенти с ХРС не се препоръчва генотипиране на регулатора на проводимостта на муковисцидозната трансмембрана (CFTR), но то се изпълнява само при нарушение на функцията на гена CFTR, установено чрез анализ на потта. При пациенти с позитивен тест (високо съдържание на хлориди в потта) в последствие се прави генетичен тест за набор от стандартни мутации, след което, вероятно, генно секвениране. Типът идентифицирана мутация не предсказва еволюция, тъй като цялостната клинична картина се счита за вторична на други гени - „модификатори“. Определени генотипи, обаче, могат да предскажат реакцията на Ivacaflor, ново лекарство, усилващо функцията на гена CFTR.

5.2.1.5.3. Предиктивна генетика в ХРС:

Предвид множеството участващи фактори, не е ясно дали само генетичните полиморфизми могат да ни позволят да планираме успеха или неуспеха след дадена терапия. Някои маркери, обаче, вече предсказват типа бактерии, които вероятно ще бъдат възстановени, което предлага начало на класификацията на ХРС пациенти.

Генетични полиморфизми, свързани с носителство на *S. aureus* при пациенти с ХРСсНП:

- а. ген, свързан с имунната система
- б. Бариерен и структурен ген
- в. ген, труден за категоризиране

5.2.1.5.4. Вкусови рецептори: носителство на грам-отрицателни бактерии:

TAS2R38 полиморфизмите се свързват с ХРС. TAS2R38 кодира типа рецептор за горчив вкус, експресиран в дихателните пътища и участващ във вродената имунна защита. При активирането на T2R рецепторите от горчиви стимули започва секреция на антимикробни пептиди, производство на азотен оксид, и увеличена честота на биене на ресничките. Защитният генотип кодира способността за откриване на фенилтиокарбамид (PTC), което може да се прецени чрез прост тест на вкуса. Интересното при ХРСбНП е, че TAS2R38 генотипът, при който не се усеща вкус (или не е защитен), се свързва с носителство на повече грам-отрицателни бактерии и неблагоприятен изход. За тази цел, много лекари понастоящем включват вкуса като част от оценката на пациента, обаче той все още не идентифицира оптимална терапия. В допълнение, съществува притеснението, че ефектът може да е различен при пациентите с ХРСсНП. Освен това вкусовите рецептори могат също да играят роля или да имат предиктивна стойност при ХРС, особено вкусовият рецептор TAS2R19 (rs10772420). Това трябва да се потвърди и репликира в други популации.

5.2.1.6. Носителство на *Staphylococcus aureus* при ХРСсНП:

Гените, свързани с позитивност за наличие на *S. aureus* при пациенти с ХРСсНП, са оценени по агностичен, свободен от хипотези начин, като се използва общогеномно асоциативно проучване на база пулове. Присъствие-

то на *S. aureus* при пациенти с ХРСсНП се свързва с няколко гена, свободно организирани паралелно с намалено поглъщане на бактерии, модулиране на възпалителния отговор, и елементи от бариерните гени. Това поддържа тезата, че пациенти с ХРС и колония от *S. aureus* могат да страдат от нарушение на имунитета и дисфункция на епителната бариера, като по този начин са изключително чувствителни към нискостепенна хронична бактериална инфекция със *S. aureus*. Опитите да се предскаже носителството на *S. aureus* при отделни пациенти включват няколко гена, действащи заедно, при което се получава сумарни ефекти. Това подкрепя концепцията за множество гени в една пътека, взаимодействащи помежду си за постигане на крайния фенотип (носителство на *S. aureus*) и се вписва добре в настоящите ни идеи за патогенезата на заболяването. Предвид повсеместното присъствие на *S. aureus* при ХРС и връзката му с трудна еволюция, възможността да идентифицираме пациенти в риск от носителство на *S. aureus* в перспектива може да ни помогне да избираме пациенти за специфична терапия срещу *S. aureus*.

5.2.1.7. Обобщение и бъдещи перспективи:

Настоящата база от знания в областта на геномиката на заболяването хроничен риносинусит предлага привлекателно обещание за идентифициране на нови механизми на развитието на болестта и маркери, предсказващи оптимален отговор на наличните терапии. Към момента, обаче, генетиката не ни дава възможност да предскажем заболяването и изхода от него, и използването ѝ е ограничено до екстремални случаи с цел да се разберат молекулярните механизми, стоящи в основата на болестта. Въпреки това, революциите, които продължават да се случват в нашето разбиране за ХРС и дисекцията на участващите механизми допринасят за растящото признаване на генетичните изменения. Диагностицирането на определени форми на заболяването или идентифицирането на определени предуславящи фактори може да спомогне за предсказването на развитието и избора на най-добрата терапия. Идентифицирането на нов патогенен механизъм може да доведе до увеличаване на задълбоченото разглеждане на гени в неподозирани нови пътеки.

5.2.1.8. Заключение:

Вероятно в идните години ще идентифицираме отделни или комплексни генетични признаци, показващи предразположеност към ХРС, развитие на заболяването, и отговор на медикаментозно или оперативно лечение. Предвид това, че за други заболявания вече са установени генетични признаци, позволяващи прилагането на подходяща терапия с минимизиране на страничните ефекти, със сигурност е много интригуващо да изследваме ролята, която генетичните вариации могат да играят в диагностиката и лечението на ХРС.

С подобряване на знанията и разбирането ни за взаимодействието на имунната система/микробиома/епителната бариера, можем да получим възможността да разработим мулти-компонентни предикативни модели, които

да интегрират всички компоненти на взаимодействието и да позволят по-рационално прилагане на терапия и подобряване на клиничните грижи. Изключително важно е да продължава събирането на генетичен материал като компонент на клиничните опити, за да може за се потвърди дали идентифицираните фактори и тези които все още предстои да открием влияят на отговора на терапията и могат да бъдат използвани за фармакогеномни цели.

5.2.2. Възпалителни механизми при ХРС:

Възпалителните механизми на хроничния риносинусит (ХРС) представляват молекулярни пътеки, водещи до възпаление на лигавицата и ремоделиране на тъканта, характеризиращо този синдром. Работят множество възпалителни механизми, които взаимодействат динамично и причиняват различни модели възпаление на тъканта, което грубо корелира с клиничния фенотип. Наскоро са направени опити за подразделяне на ХРС на възпалителни ендотипове, определени като отчетливо различни патобиологични механизми, които могат да варират във времето и при различни синоназални анатомични местоположения при различните пациенти. От гледна точка на етиопатогенезата, преобладаващата, но все още недоказана, хипотеза е, че тези разнообразни възпалителни механизми се задействат от дисфункционални взаимодействия на повърхността на лигавицата между стресори на приемника и стресори на външната среда. От гледна точка на приемника, се смята, че генетичната и епигенетична вариация на лигавичната имунна система играе ключова роля при ХРС, но е възможно влияние на множество гени и към момента, много малко са асоциирани с голям размер на ефекта. Ключовите агенти на средата също остават в голяма степен несигурни, но цигареният дим, гъбичките, вирусите, бактериите, замърсителите и алергените - всички участват. Най-често обсъжданият микробен агент е *Staphylococcus aureus*, но има и свидетелства, включващи дисбиозата на микробната общност като цяло, отколкото конкретен доминантен патоген.

Макар взаимодействията между приемника и средата да са сложни и започват от много ранна възраст, вероятно още в утробата, важно е да се има предвид, че в преобладаващия случай ХРС се развива при възрастни. Това предполага, че продължителността, интензитетът и последователността на излагане на въздействия, включително стохастични събития, като вирусна инфекция, могат да бъдат ключовите компоненти на патогенезата за индивидуалния пациент с ХРС.

Когато човек е здрав, синоназалната лигавица действа като относителна бариера, модулираща стимулите, получавани от средата, включително комменсални организми, чрез специфичен, самоограничен отговор. В случаи на проникване на патоген, се провокират пътеки на имунологична реакция - единични или комбинирани от тип 1, 2 и 3, генерираща цитокини, хемокини, вродени клетъчни и Т хелперни (Th) отговори, предназначени да елиминират идентифицирания клас патоген с минимално съпътстващо увреждане на тъканта.

Класическите цитокини от тип 1 включват IFN-гама (IFN-g) и IL-12 с от-

говор, насочен към справяне с вирусните патогени. Класическите цитокини от тип 2 са IL-4, IL-5, и IL-13, които промотират антихелминтовия имунитет и регулират регенерацията на тъканта след увреждане. Цитокините от тип 3 включват IL-17A и IL-22 с имунологични ефекти, насочени срещу извънклетъчните бактерии и гъбички. Всяка пътека на имунен отговор се управлява от лимфоидните клетки на вродения имунитет (ILC) и Т хелперите (Th), които секретират повечето ключови цитокини. Важно е да се отбележи, че реакциите *in vivo* често са смесени, със значителна пластичност в подгрупите ILC и Th и самоограничаващ се период на действие. В случаите на ХРС, проникването на агентите на средата през лигавичната бариера също провокира пътеките от тип 1, 2 и 3; обаче, за разлика от специфичния, самоограничаващ се, насочен срещу патогена отговор, свързан с физиологичната защита на приемника, отговорът при ХРС е хроничен и поликлонален, насочен срещу цяло множество от засега слабо охарактеризирани цели, включително автоантигени в някои тежки случаи. Причиненото възпаление на тъканта има е със смесен модел и интензитет, и потенциално включва множество ендотипове и демонстрира вариативност на клиничните прояви (фенотипове), естествения ход на болестта, съпътстващи патологии и изход.

ХРС с цитокини от тип 2 обикновено се свързва с астма и резистентност на съвременните терапии. Възпалението на тъканта често се свързва с ремоделиращи схеми, в това число фиброза, полипoidни отоци, отлагане на фибрин и поразяване на бариерата. Не е ясно, дали факторите, свързани с нарушението на бариерата спомагат за първоначалното проникване през нея, но нарушението ѝ може да промотира изпреварващ процес, в резултат на който загубата на бариерата води до по-голяма стимулация на антигени и по-голямо възпаление, което допълнително уврежда бариерата и потенциално спомага за развитието на хронично състояние. Бъдещите предизвикателства включват по-добро разбиране на: 1) етиологичните фактори, задвижващи ХРС, с цел превенция; 2) патофизиологичните възпалителни механизми и свързаните ендотипни биомаркери с цел целенасочена терапия; 3) молекулярните механизми на ремоделиране на бариерата и тъканта, които могат да играят роля при персистенцията и рецидиви.

5.2.2.1. Въведение:

Хроничният риносинусит е по-скоро клиничен синдром, отколкото специфично заболяване, характеризиращ се с персистиращо симптоматично възпаление на носа и лигавицата на параназалните синуси в продължение на повече от 12 седмици. Тази дефиниция е нарочно широка и не казва нищо за етиологията, патогенезата, клиничната картина или естествения ход на заболяването. При една малка група пациенти ХРС синдромът протича във връзка с известни системни нарушения или локален процес. При огромното болшинство, етиологията е несигурна, макар да участват множество фактори на околната среда и генетични фактори на приемника. От гледна точка на патогенезата, тези фактори на приемника и средата си взаимодействат във

времето за да задействат една или повече механистични пътеки (ендотипове) за хронично възпаление на тъканта, водещо до клинична картина (фенотип). В тази глава ще бъдат разгледани факторите на приемника и околната среда, участващи в този процес и произтичащите механистични пътеки. Като цяло, макар да си остава област на активна изследователска работа, по три точки е достигнат относителен консенсус: 1) ХРС обикновено е антеграден процес с възпаление на лигавицата, провокирано от дисфункционално взаимодействие между екзогенни агенти, вдишани чрез носа, и имунната система на приемника; 2) най-вероятно специфичните причиняващи фактори са с различна важност при индивидуалните пациенти и водят до различни типове или модели на възпаление на тъканта (ендотипове); 3) клиничните характеристики (фенотипове), естественият ход на заболяването и отговора на лечението ще зависят от 1 и 2. Много изследвания са проведени от последния EPOS документ за по-добро охарактеризиране както на имунния отговор на приемника така и стресорите, идващи от околната среда, които взаимодействат при ХРС. Проучване на литературата, покриващо период от януари 2012 г. до май 2019 г., откри 1202 публикации на английски език, касаещи патомеханизмите на ХРС при хората. Най-често срещаните думи за търсене са „еозинофил“ в 401 от 1202 публикации, „епител“ в 370, „бактерии“ в 184, „тип 2“ в 180, „IL-25“ в 132 и „лифмоцит“ в 87 публикации. За EPOS2020 е направен систематичен обзор на всички тези публикации. Настоящата глава ще обнови нашето разбиране за етиологията и патогенезата на ХРС. Първо ще бъдат разгледани факторите на външната среда и елементите на имунитета на приемника, участващи при ХРС. В последната част ще бъде обсъдена текущата концепция за етиопатогенезата и ендотиповете, възникващи в резултата от взаимодействията между приемника и средата.

5.2.2.2. Фактори на външната среда:

Микробните агенти обикновено се разглеждат като най-важните фактори на външната среда - причинители на ХРС. Техниките на молекулярно секвениране се придобиват все повече тежест и сега се прилагат за изучаване на общата и относителната численост на микроорганизмите в синоназалния тракт и функционалната активност на микробиота в състояние на здраве и при болест. Остра вирусна инфекция участва както при първоначалното развитие, така и при последващи пристъпи на астма, но ролята на вируси в патогенезата на ХРС остава неясна. Изучаването на бактериите показва числеността и разнообразието на бактериалните видове в носа и синусите, като предполага и изменения във връзка с наличието на ХРС. В частност се изказва хипотеза, че наличието на *S. aureus* стимулира някои възпалителни механизми при ХРС. Гъбичките изглежда влияят на ХРС поне в някои спорадични случаи. Алергените и множество други агенти на околната среда също играят роля при ХРС. Финалната част на този раздел ще разгледа други фактори на околната среда, като алергени и замърсители на въздуха, които са слабо изучени при ХРС.

5.2.2.2.1. Вируси:

Един РНК вирус има РНК за свой генетичен материал. Обикновено това е едноверижна РНК (евРНК), но може да бъде и двуверижна РНК (двРНК). РНК вирусите, които допринасят за респираторни инфекции, включват риновируса, респираторно-синцитиалния вирус и грипния вирус. РНК вирусите имат висока честота на мутация в сравнение с ДНК вирусите, защото вирусните РНК полимерази нямат способността за корекция на ДНК полимеразите. Обикновената настинка се причинява от РНК вируси и е най-разпространеното вирусно заболяване. Изследвания на лигавична тъкан *ex vivo* (извън организма) показва, че риновирусната инфекция може да бъде свързана с обострянията на ХРС, включително с увеличена бактериална адхезия; повишена податливост на вторична микробна инфекция (с бактерии, гъбички, или други вируси), намаляване на интегритета на епителната бариера, респираторни обостряния (като при пациенти с астма, муковисцидоза и бронхиектазна болест); увреждане на епитела, включително некроза; дисфункция на ресничките; и нарушение на мукоцилиарния клирънс и свръхсекреция. Група изследователи оценят превалирането на риновирус и респираторно-синцитиалния вирус чрез извършване на PCR тест на образци мукоза, взети от 56 пациента с ХРСсНП и 23 ХРСбНП в Иран, претърпели ендоскопска операция на синусите. Превалирането на поне един вирус е 33%, което е повече от отразеното в литературата за здрави възрастни пациенти, страдащи от обикновена настинка (10%). Свързаният с кадхерин ген 3 член на семейството (CDHR3) е риновирус рецептор и за неговия rs6967330 рисков алел (A) е показано, че е свързан с астмата в детска възраст с тежки пристъпи и с ХРС при възрастните, което предполага принос за аберантни ефекти на риновируса в патогенеза на двете болести. Карлсон-Джоунс показаха вирусоподобни частици и популации от бактерии чрез извършване на проточна цитометрия в пет проби от промивка на синуси. Вирусната инфекция активира TLR3 и TLR7-9 сигналите в епитела на дихателните пътища на човека. Тенгрот и колектив показват дефектите в микробиологичната защита, медирана от TLR9, като близки на анатомичния произход на полипа, което може да обясни растежа на полипа, провокирано от вируса. Големски подлага епителните клетки на пациенти с ХРСсНП на различни тригери, специфични за TLR, и открива по-голяма експресия на TSLP- гена и протеина в полипа в сравнение с контролен епител, което предполага, че това може да отразява приноса на вирусните инфекции към патогенезата на ХРСсНП. Роуън и колектив провеждат PCR-базирано секвениране на образци от синусите на 21 пациента с ХРСи 14 контролни индивида, и получават позитивни скрининг резултата при четири пациента с ХРСбНП, един пациент с ХРСсНП и нито един при контролните проби. Най-често откриваният вирус е коронавирусът. Лиао и колектив провеждат PCR на девет широко срещани вируса от четкова биопсия от средния меатус на 53 контролни индивида и 128 пациента с ХРС, не страдащи от обикновена настинка. Общо над 70% от субектите са имали вирусни инфекции и между групите субекти не са установени значителни

разлики във вирусния профил, нито е имало връзка на вирусната инфекция със симптомите, резултатите от компютърната томография или ендоскопията. Един ДНК вирус има за генетичен материал ДНК и се репликира, използвайки ДНК-зависима ДНК полимераза. Нуклеиновата киселина обикновено е двуверижна ДНК (dsДНК), но може да бъде и едноверижна ДНК (ssДНК), която обикновено се разширява до двуверижна в инфектираните клетки. Известни ДНК-вируси в областта на главата и врата при нормални условия и по време на ракова патогенеза са човешкият херпесен вирус на Епщайн-Бар (EBV), и човешкият папиломавирус (HPV), като ролята им в патогенезата на ХРС все още се нуждае в още доказателства, получени чрез изследвания. Йоанидис и колектив откриват количествени PCR тестове чрез тенденция, показваща, че EBV и Човешкият херпесен вирус -6 (HHV- 6) се свързват с образците от назални полипи, в сравнение с контролните проби, докато Ха и колектив не откриват EBV-позитивни лимфоидни клетки в назалната лигавица на 420 пациента, преминали хирургическа резекция на лезиите, с различни диагнози като ХРС(wNP), алергичен ринит, папилома, киста, или изкривена носна преграда. Уанг и колектив инфектират култивирани образци от долната носна мида и назални полипи или само с вирус Herpes Simplex -1 (HSV1) или само с *S. Aureus*, или с комбинация от двата. Резултатите в увреждането на епитела са значително по-високи при експлантанти, заразени едновременно с HSV1 и *S. Aureus*, в сравнение с контролните експлантанти или тези, заразени само със *S. Aureus*, и в значителна степен корелират на степента на инвазия на HSV1, като това предполага, че инфекцията с HSV-1 спомага за инвазията на *S. aureus*. Взети заедно, вирусната инфекция може да допринася за развитието и обострянето на ХРС, чрез повреждане на бариерата на дихателните пътища, макар да са необходими по-нататъшни изследвания.

5.2.2.2.2. Бактерии:

Бактериите могат да бъдат класифицирани в пет групи според формата им (като коките) или техния метаболизъм (напр., анаеробни). Тази класификация бе заместена от оперативната таксономична единица (OTU), съгласно която бактериите се групират по сходност на ДНК секвенцията на конкретен таксономичен ген маркер, особено при анализирането на набори от данни за секвенцията ген-маркера с малка под-единица 16S рибозомна РНК (16S rRNA. 16S rRNA е компонента на 30S - малка и високо консервирана под-единица от прокариотна рибозома и така 16S rRNA -гените се използват за количествено определяне на различни синоназални бактерии. Метатранскриптомиката е функционална техника, която профилира експресията на гените на сложни микробни общности, повишавайки разбирането ни за сложното общностно поведение на микробиома. Освен профила на експресията, при изследване на събитията приемник-микроорганизми в патогенезата на ХРС е важно да се разгледат мястото и времето на взимане на пробите. Най-голямото предизвикателство все още е идентифицирането на причинно-следствените връзки в приноса на микробите за естествената хомеостаза и ХРС. Острите пристъпи на ХРС са по-тясно свързани с кон-

кретни бактерии, вероятно следващи след вирусна инфекция, но си остава неясно дали присъствието или голямото количество на определени бактерии са причина или следствие на развитието на ХРС. Условно-патогенните микроорганизми вероятно играят важни роли в активирането на имунитета и развитието на здрава синусна лигавица и повечето микробни колонии са безобидни или дори полезни. Резидентната микробиота, „вкопана“ в респираторната лигавица, ефективно осигурява първата линия на защита, тъй като условно-патогенните организми предотвратяват колонизацията или прекомерното разпространение на патогени, като вероятно осигуряват и някои местни метаболити, подобряващи здравето на лигавицата. Бактериалните общности варират повече при различните субекти, отколкото между различните локации в един субект, макар в даден индивид да съществуват и значителни регионални разлики.

Дисбиозата е термин, обозначаващ дисбаланс на микробите и има доказателства, които говорят за това, че тя се свързва със синоназалния микробиом на пациенти с ХРС. Лал и колектив осъществиха секвениране на 16S rRNA ген и показаха, че в микробиомния профил на субекти с ХРСбНП се отчита намалено разнообразие и насищане с анаеробно видове. Размерът на антростомията, както и съпътстващата астма и образуването на гной се отразяват на резидентните бактериални общности и могат да предскажат хирургичен изход. Нещо повече, синоназалните бактериални микробиоми се различават значително при здрави индивиди като цяло, и между синоназалните анатомични под-локации на индивидуалния пациент. Има доказателства, които показват че ХРС фенотипите са свързани с ясно различими микробиоми и микробиомите се променят поне временно, след хирургия на синусите. Коупланд и колектив откриват, че *Escherichia* присъства в извънредно голямо количество в синусите на пациенти с ХРС, и че синусните проби са били по-добри от пробите от средния меатус, поради по-слабата си индивидуална вариативност (интра-пациент). Коуп и колектив изпълняват секвениране на 16S rRNA ген на интраоперативни проби от синуса, взети чрез четкова биопсия от 59 пациента с ХРС и 10 контролни, и откриват, че пациентите с ХРС се разделят на клъстери на база схемата на колонизация с *Streptococcaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Corynebacteriaceae*, или *Staphylococcaceae*. Всяка патогенна микробиота е била функционално ясно различима и свързана с ясно изразени имунен отговори на приемника.

Традиционните култивационни техники, в сравнение с по-новите молекулярни техники, обикновено разкриват само най-бързо растящите организми. Независимо от това, широкомащабни проучвания се правят от години. Лиу и колектив произвеждат бактериална култура от намазки, взети от средния меатус на 165 субекта с ХРСсНП, 76 субекта с ХРСбНП и 44 контролни субекта, и откриват коагулазонегативни стафилококи при всички три групи субекти, докато видовете *S. aureus*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Enterobacter* и *Corynebacterium* са свързани с ХРСсНП. Превалирането на грам-отрицателни аеробни и факултативни анаеробни бактерии е високо в подгрупата на неео-

зинофилен ХРСсНП. Друго изследване, проведено върху култури от средния меатус при 136 пациента с ХРСсНП, 66 с ХРСбНП, и 49 контролни субекта, разкрива, че изолираните бактерии са сходни за всички три групи, като най-разпространени са коагулазонегативните стафилококи, *Corynebacterium* и *Staphylococcus epidermidis* и *S. aureus*. При групата на ХРСсНП се отчита високо относително количество *Citrobacter*, при еозинофилната ХРСсНП група - *S. aureus*. Табет и колектив правят изследване на култури от намазки, взети от средния меатус на 337 пациента със ХРСи отчитат, че *S. aureus* (33%), *Corynebacterium diphtheria* (26%), коагулазонегативните стафилококи (51%), и *Pseudomonas aeruginosa* (7%) са най-често извлечените организми. Отчита се, че относителното количество на типа *Bacteroidetes* при ХРСе свързано с увеличена тежест на хистопатологичното възпаление и наличие на язви по лигавицата. PCR изследвания не откриват ДНК на *Helicobacter pylori* в тъканта на назалните полипи, нито *C. pneumoniae* или *M. pneumoniae* в материала от аспирация на синусите или тъканта на назалните полипи. Хаузър и колектив показват, че в култура от етмоидни проби, взети от пациенти с ХРС, се идентифицират само около 50% от таксоните, в сравнение със секвенирането на 16S rRNA ген, и 12% от изолираните микроорганизми, открити в културата, не се идентифицират чрез секвенирането на 16S rRNA ген, което говори за необходимостта от възпроизвеждане на резултатите с няколко метода.

В обобщение, традиционните техники, използващи посеви, все още се прилагат в условията на остри прояви, но през последните години тяхната клинична полезност и патофизиологична релевантност при ХРСса намалели значително. По-новите данни за молекулярния микробиом поддържат хипотезата, че дисбиозата на общността като цяло, в противовес на отделни организми, може да отключи възпаление на лигавицата. От тази гледна точка, резидентната микробиота, присъстваща в респираторния секрет, ефективно осигуряват първа линия на защита. Условно-патогенните микроорганизми могат да предотвратят колонизацията от страна на патогени и също вероятно предоставят местни метаболити, усилващи здравето на лигавицата. Резултатите варират в голяма степен, обаче, в зависимост от броя на субектите, методологията на отбиране на проби, използваните техники, дълбочината на секвениране, фенотип и предшествващи терапии. Като резултат, твърдите заключения за точната природа на коя да е дисбиоза остават ограничени, нотези по-нови техники едва сега започват да се прилагат спрямо голям брой пациенти с използване на стандартизирани протоколи. Най-голямото изследване към момента не показва ключова роля на конкретен организъм, но демонстрира, че изтощаването на популациите от двата вида (*Corynebacterium* и *Peptoniphilus*) е свързано с ХРС. Възможно е изследвания на стеснени групи пациенти с ХРС да разкрият връзки с характерни микробиоми или даже с присъствието на конкретни организми. Независимо от това, обаче, това ще е само първата стъпка към валидирането на хипотезата за микробиома, тъй като свързването на по-конкретен микробиологичен признак с конкретен ен-

дотип или фенотип може да не е причинител на заболяването.

Един биофилм се състои от бактериална колония, залегнала в извънклетъчната матрица от полимерни вещества, което го прави устойчив на външен стрес и антимикробна обработка. Пластовете на биофилма могат да бъдат разкрити чрез оцветяване и светлинна микроскопия, но охарактеризирането на бактериалните видове и динамиката на биофилмите изискват напреднала оптична технология, като електронната микроскопия, конфокално лазерно сканиране, флуорисцентно маркиране и *in-situ* хибридизация. Всички патогени като *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis* и *S. aureus* могат да формират синоназални биофилми при пациенти с ХРС пациента, като някои са свързани с най-лошите прогнози. Едно неконтролирано изследване открива бактерии при 29 от 30 образци от параназален синус след операция, и 23 от 62 щамове са били коагулазо-отрицателни *Staphylococcus epidermidis*, а 6 от 62 щамове - *Escherichia coli*. 58 от 62 щамове са използвани на оценка на образуването на биофилм, от които около 30% са се показали като средни до силни производители на биофилм. В едно китайско изследване 13 от 19 пациента с ХРСсНП и нито един от контролните субекти имат биофилми, свързани с увеличени признаци за възпаление на лигавицата, отделяне на гной от носа, предоперационен ендоскопска оценка на Лунд-Кенеди, общ серумен IgE, и претърпени по-ранни ендоскопски операция на синусите. Едно неконтролирано изследване показва, че 39 от 84 пациента с ХРС имат и етмоидален остейт и бактериални биофилми, и степените им корелират. Изследване, проведено от Марцинкиевич и колектив, открива биофилми при сканиране с електронна микроскопия в 3 от 10 проби, взети от пациенти с ХРСсНП, с ендоскопска операция на синусите; Основната изолирана бактерия е *S. Epidermidis*, и е открита свързана с биофилма неутрофилна инфилтрация с компрометирана антимикробна активност. *Arjomandi* и колектив визуализират синоназални биофилми при 15 от 20 пациента с ХРС, потвърждават микробиологичното присъствие чрез използване на флуоресцентна *in-situ* хибридизация, и го свързват с възпалителния отговор на приемника, включващ плазмени клетки и активиране на еозинофили. Като цяло литературните източници показват връзка между присъствието на формиращи биофилм патогени и ХРС. Това предполага хипотезата, че биофилмите възможно са важен фактор в патогенезата на ХРС, обясняващ резистентността срещу традиционната терапия. Нещо повече, появата на биофилми поради едно или повече стохастични събития, би могло да постави въпроса за етиологията, в качеството на евентуално инициращо събитие. Трябва да се има предвид, обаче, че самото присъствие на биофилми не е признак за патология, тъй като в синоназалния тракт е напълно възможно да се образуват условно-патогенни (коменсални) и патологични биофилми от както в добро здраве така и при заболяване. Откриване на относително голямо количество на условно-патогенни (коменсални) и патогенни биофилми е предизвикателна задача и резултатите биха били много трудни за интерпретиране. Нещо повече, биофилмите са

адаптация с цел оцеляване, и присъствието на патогенни биофилми може да отразява отговор на стрес (напр. антибиотици). Напоследък присъствието на патогенни биофилми може да отразява имунен отговор на приемника, който да не е свързан с причиняването на ХРС. В обобщение, ролята на биофилмите в етиологията и патогенезата на ХРС остава неясна.

S. aureus е микробът, който най-често се свързва с ХРС. С използване на конвенционалните техники на култивиране на посежки бе показано, че този организъм колонизира носната кухина на една трета от населението, но засяга по-голям % от пациентите с еозинофилен ХРС, и особено пациенти с ХРСсНП с астма. Този организъм има и способността да живее в епителните клетки на носа, което при ХРС изглежда е основание за лоша прогноза. Някои молекулярни изследвания също поддържат ключовата роля на стафилокока, като показват по-многобройно присъствие на *S. aureus* и промяна на микробиологичния състав при хора с ХРС в сравнение с контролните субекти. Най-голямото, проведено към момента, молекулярно изследване на синоназалния микробиом, обаче, не предполага ключова роля на *S. aureus* при ХРС като цяло. Към момента, натрупаните данни показват, че *S. aureus* е най-близко свързан с подпопулацията на пациента с ХРС, особено при пациенти с тежък ХРСсНП и астма, проявяващи висока степен на тъканна еозинофилия. Високата тъканна еозинофилия обикновено се свързва с високи нива на цитокини IL-4, IL-5 и IL-13, които са известни още като цитокини от тип 2. Неясна е, обаче, точната природа на връзката между *S. aureus* и цитокиновите сигнали от Тип 2. Наличието на Възпаление от тип 2 би трябвало независимо да благоприятства колонизацията от страна на *S. aureus* понеже възпалението от тип 2 потиска аспекти на нормалния имунен отговор, насочен срещу *S. aureus*. В допълнение, този организъм има и способността да секретира суперантигенни токсини, които директно променят имунния отговор на приемника, частично, като задействат локално произведени поликлонални IgE. Това намира потвърждение и в голямо, мулти-институционално европейско изследване, разкриващо присъствието на стафилококови суперантигенни ефекти при субпопулация от пациенти с тежък ХРСсНП от Тип 2. Образци от полипи на азиатски пациенти с ХРСсНП, които показват по-ниски нива на експресия на цитокини от Тип 2 в сравнение с западните полипи, не дават много доказателства в подкрепа на суперантигенните ефекти. Ако подходим консервативно, тези данни може би предполагат, че суперантигените усилват, но не инициират възпаление от тип 2. Тази гледна точка се оспорва от по-нови трудове, в които се предполага, че *S. aureus* е ключов фактор, който всъщност инициира възпалението от тип 2, основно чрез специфичен модел-разпознаващ рецептор (TLR2), несвързан и предхождащ каквито и да било суперантигенни ефекти. Наскоро излязъл доклад показва голямо количество локално експресирани IgE при някои пациенти с полип от Тип 2, насочени срещу обичайните резидентни назални бактерии, в това число *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Haemophilus influenzae*. И макар механизмът да е неясен, това изследване сочи, че изместването към тип

2, установено при ХРСсНП, не е насочено единствено срещу антигените, извлечени от *S. aureus*.

Като цяло, прилагането на технологията за генно секвениране на 16S rRNA в малък мащаб навежда към това, че определена степен бактериална дисбиоза може да се свърже с патогенезата на ХРС, макар все още да не се знае дали това е първично или вторично събитие. Съставът на микробиота варира в зависимост от възрастта, стохастичните събития, предшестващо лечение, анатомична подлокация, най-важното, индивидуалната вариация. Това налага провеждането на много голямо, добре контролирано изследване, което, в по голямата си част, още предстои. И докато голяма част от нееднородността на пациентите с ХРС може да бъде обяснена със състава на тяхната синусна бактериална микробиота и съответния имунен отговор на приемника, не е ясно, дали директната манипулация на микробиома би могла да бъде ефективен начин за лечение. Прилагането на свободни от хипотези и функционални (като мета-транскриптомиката) подходи може да бъде полезно при разглеждане на причините и терапията.

5.2.2.2.3. Гъбички:

Коменсалните гъбички присъстват по всички лигавични повърхности на тялото, с потенциално важни роли за хроничния риносинусит. Първоначалните изследвания, предполагащи, че гъбичките са ключови причинители на ХРС, не бяха потвърдени, но присъствието им със сигурност влияе върху здравето на лигавицата. Подобно на бактериите, гъбичките също могат да образуват биофилми и секретират токсини, но връзката им с патогенезата на ХРС не е сигурна. Гъбичките могат да бъдат трудни за откриване, тъй като традиционните култури не са особено чувствителни. В момента, обаче, се използват молекулярни техники (такива като генно секвениране 18S rRNA), и получените знания евентуално ще разширят нашето разбиране за гъбичките при здрави индивиди и пациенти с ХРС. Вътрешно транскрибируемият участък - спейсър (ITS) на ядрените рибозоми служи като универсален ДНК баркод маркер за гъбичните видове. Хогард и колектив извършват ампликонно секвениране на ITS2 маркер от средния меатус на 106 пациента с ХРС и 38 контролни субекта, и данните сочат наличието на голямо количество разновидности на *Malassezia*, и докато гъбичните общности варират според сезона, разликите между изследваните групи са малки.

Жао и колектив правят оценка на гъбичната биомаса чрез екстракция на ДНК и измерване на ITS ампликонната концентрация чрез флуорометрия на намазки от средния меатус на 63 пациента с ХРС и 27 контролни субекта. Гъбички са идентифицирани при 14% от пациентите с ХРС чрез конвенционални техники (култивиране и хистология). Тази група с установени гъбички е имала по-висока средна ITS концентрация и значително по нисък индекс на разнообразие по Шанън в сравнение с другите две групи. Най-многочисленият организъм бил *Aspergillus*. Клилънд и колектив провеждат генно секвениране 18S rRNA на намазки от средния меатус на 23 пациента

с ХРС и 11 контролни субекта, и откриват повсеместна и богата колония от гъбични видове (общо 207), като най- многоброен е видът *Malassezia*. Изобилието от гъбички не е имало връзка с качеството на живот и е намаляло след операцията. Аурора и колектив секвенират бактериален 16S и гъбичен 18S rRNA гени от образци от промивка на средния меатус на 30 пациента с ХРС и 12 контролни субекта и откриват количествено увеличение на повечето бактериални и гъбични видове, и както и секретирани от приемника IL-4, IL-5, IL-8, и IL-13, еозинофили и базофили при субектите с ХРС в сравнение с контролните субекти. И все пак в качествено отношение микробиомите на пациентите с ХРС били подобни на тези на контролните субекти. Хироцу и колектив правят посежки, микроскопия и PCR на 35 назални полипа от средния меатус и 15 проби от сфеноидната лигавица на контролни субекти. Не е отчетен ръст на микроорганизми или гъбички, в същото време 16 от 35 проби показват амплификация на гъбично ДНК (като *C. parapsilosis*, *R. mucilaginosa* и *Aspergillus* sp), които се свързват с увеличение на тъканните еозинофили. Мохаммади и колектив провеждат PCR и клинично изследване на синоназални образци, извлечени по време на операция от различни локации от 100 пациента с подозрение на неинвазивен гъбичен риносинусит, и споделят, че делът на гъбичния риносинусит е 27% (комплекс от видове като *Aspergillus flavus*, *Penicillium chrysogenum* и *Candida glabrata*), от тях 41% били домашни помощници по професия. Гъбичките имат способността да стимулират значителни реакции на приемника *in vitro*, което предполага, че имат роля в патогенезата на ХРС. С помощта на ензимно-свързания имуносорбентен анализ (ELISA), Спросон и колектив изучават цитокините в тъканта на назалните полипи, провокирани *ex vivo* с *Alternaria alternata*, *Aspergillus niger*, *Cladosporium sphaerospermum* и *Penicillium notatum*. Резултатите сочат, че стимулацията с *Aspergillus niger* увеличава провъзпалителните цитокини TNF- α , GM-CSF и IL-6. За разлика от нея стимулацията с *Cladosporium sphaerospermum*, *Alternaria alternata* и *Penicillium notatum* намалява провъзпалителните цитокини TNF- α и IL-6, но индуцира зависеко от дозата увеличение на ремоделиращите цитокини TGF- β 1 и bFGF, което предполага възможна роля на гъбичките за модифициране на заболяването при ХРС. Шин и колектив провеждат PCR на фибробластите на първичен назален полип, и епител, култивирани в една посевка с *Alternaria* и *Aspergillus*. Откриват индуциране на IL-6, IL-8, TLR2, TLR5 и извънклетъчна матрица във фибробластите и гъбичките, и индуцирана от RV-16 експресия на муцинов ген в епителните клетки. Раи и колектив извършват ELISA тестове на серумни образци на 40 субекта с ХРСсНП и 20 контролни субекта и PCR на назални промивки за групата с ХРСсНП, и откриват, че нивата на IL-1 β , IL-17, IL-21, и TGF- β в серума са по-високи в групата на пациентите с ХРСсНП в сравнение с контролната група. Делът на *Aspergillus flavus*-позитивни пациенти с ХРСсНП е 78%, и при тях е по-висок рискът от повишено съдържание на серумен IL-17. Лорънс и колектив култивират обща посевка от синусни епителни клетки с *Aspergillus* и *Alternaria*, от девет субекта с ХРС

СсНП и седем контролни субекта, и демонстрират с помощта на ELISA на клетъчни супернатанти, че гъбичките увеличават производството на IL-6 и IL-8 както в групата с ХРСсНП и в контролната група, което е намалено чрез супероксид дисмутаза. В общи черти, гъбичките очевидно присъстват при ХРС и много от тях имат способността да стимулират възпалителна реакция, поне *in vitro*. Всяка генерализирана причастност към патогенезата на ХРС, обаче, е доста несигурна, тъй като терапиите, насочени срещу гъбичките, се оказват неефективни. Ще е необходима още много работа с изследване на голям брой пациенти и стандартизирани техники преди да могат да бъдат направени категорични изводи за гъбичния микробиом в добро здраве и при ХРС. Макар широка роля в патогенезата е недоказана, гъбички почти сигурно играят ключова роля при два подтипа ХРС: гъбични топки и алергичен гъбичен риносинусит. *Aspergillus* може да причини гъбична топка, която обикновено е едностранна, и по-често се среща при жени на и над средна възраст. Хистологично гъбичните топки се характеризират за оплетени маси от гъбични микроорганизми или маси от гъбички, вградени в фибринов некротичен ексудат с минимална възпалителна реакция на лигавицата, без тъканна инвазия или грануломатозно възпаление.

Алергичният гъбичен риносинусит е класически определен преди 20 години като:

1) хиперчувствителност от Тип 1; 2) назална полипоза; 3) характерни изменения при компютърна томография; 4) еозинофилен мукус; 5) присъствие на неинвазивни гъбички в съдържанието на синусите (185). Сега знаем, че с използване на специални техники, могат да бъдат открити гъбички в носа и синусите на всички пациенти със и без ХРС, което показва, че петото условие трябва да бъде ревизирано. За разлика от обичайните пациенти и „рутинния“ ХРС, пациентите с гъбичен риносинусит имат големи количества гъбички, които лесно се откриват с рутинни хистологични техники. Ръководната група на EPOS стигна до съгласието, че гъбичният риносинусит трябва да се разглежда като подгрупа на еозинофилния гъбичен риносинусит и запазен за субекти с доказана алергична реакция на гъбички, например с позитивна инжекционна кожна проба и/или специфичен IgE.

В сравнение с типичните пациенти с ХРСсНП, тези с ОГРС обикновено са по-млади, последователно демонстрират високо съдържание на IgE в кръвния серум, и като цяло имат по-лека астма. Освен това ОГРС се среща по-често при влажни климати с тенденцията да се проявява едностранно. Независимо от фенотипните разлики, различаването на ОГРС и общия ХРСсНП е проблематично на молекулярно ниво. По-скорошни изследвания сочат, че вроденият имунен дефект (възможно в TLR4) може би носи отговорността за натрупването на гъбички в синоназалните кухини на пациентите с ОГРС. Гъбичките имат ендегенни протеазни ефекти, провокиращи цитокинови сигнали Тип 2, водещи до натрупване на еозинофилен муцин, който хистологично се характеризира с отлепване на епителните клетки, еозинофили, кристали на Шарко-Лайден, и разсеяни гъбични хифи. Освен това,

същите протеазни ефекти също би трябвало да предизвикват отговор тип 2, както и да благоприятстват локалните и системни IgE отговори срещу гъбичните антигени. Естественият извод от тази хипотеза би бил, че гъбичките са двигателя на АГРС, като Т и В клетките са насочени срещу гъбичките като основен компонент на заболяването. Вторично увреждане на бариерата, обаче, може да доведе до таргетиране на много други колонизиращи микроорганизми, като това размива разликите между ОГРС и ХРСсНП с развитието на процеса.

5.2.2.2.4. Други фактори на външната среда:

Имунните отговори срещу алергени във въздуха, със или без съществуващ ХРС, са често срещани сред западните индивиди. Връзката между алергичен ринит и хроничен риносинуит е изучавана от десетилетия и остава спорна, и докато много големи проучвания сочат връзка, значението ѝ не е ясно. Алергичният ринит се случва чрез сенсibiliзация на приемника към чужди протеини (алергени) в лигавичната бариера чрез дендритните клетки и интактни CD4-позитивни лимфоцити, с генериране на антиген-специфични лимфоцити тип 2 и секретирани IgE плазмени клетки. Моделите на сенсibiliзация в следствие на носещи се във въздуха алергени варират значително в зависимост от географията, генетиката, условията на живот и климата, както и от други фактори. Независимо от това, последващата провокация на носната лигавица от страна на алергена при сенсibiliзираните индивиди води до кръстосано свързване на IgE, свързан с повърхността на мастоцити с дегранулация, медиатор, отделяне на хемокини и цитокини, което води до активиране на други възпалителни клетки. В невъзбудено състояние, алергените би трябвало да имат ограничен достъп до лигавицата на синусите, но със сигурност могат да предизвикат възпаление на носната кухина, което намалява дренажа на синусите. Един „алергичен фенотип на хроничен риносинуит“ е предложен от две отделни групи изследователи, отличаващ се с първоначално интензивно възпаление на носа и леки признаци на възпаление в зависимите синуси. Необходими са допълнителни проучвания за потвърждаване на това, дали алергичният фенотип на ХРС има значим дискретен характер.

Тежката форма на ХРС като цяло не се разглежда като алергично заболяване, но съпътстващ алергичен ринит усилва възпалителните механизми от Тип 2 при ХРС. Ограничени са епидемиологичните данни за връзка с назална полипоза и е направен изводът, че алергията не увеличава вероятността за ХРСсНП. Проучване, проведено наскоро сред китайското население, сочи ясно изразени лигавични имунопатологични профили при пациенти с атопичен и неатопичен ХРСбНП, което предполага, че при населението на Китай съвместно протичащите ХРСбНП и алергичен ринит може би са по-свързани с механизми от Тип 2, докато фенотипът ХРСбНП без алергичен ринит демонстрира повече механизми, които не са от Тип 2. Очевидно има значително прекриване между алергичния ринит и ХРС по отношение

на цитокините от Тип 2. Докато инициращите събития при ХРС са неизвестни, сенсibiliзацията в следствие на алергени е, отчасти, свързана със сложни взаимодействия с повърхността на епитела. Обикновено алергените притежават собствена протеазна активност, която може да взаимодейства с епителните клетки чрез три основни механизма: директно въздействие върху съединителните протеини, реакция с протеазно-активираните рецептори на повърхността на клетките и активиране на епитела, зависимо от toll-подобния рецептор 4 (TLR4). Протеазната активност на алергените може да предизвика освобождаване на извлечени от епитела цитокини и хемокини, задвижващи Тип 2, някои от които се свързват и с ХРС. Относно възможното припокриване патогенезата на АР и ХРС, Кузаки и колектив демонстрират по-ниска експресия в приемника на два протеазни инхибитора (цистатин А и SPINK5) в назалните епителни клетки, извлечени от пациенти с еозинофилен ХРС в сравнение със субекти от контролната група и групата с не-еозинофилен ХРС. Това предполага, че дисбалансът на протеазите и протеазните инхибитори в рамките на епителната бариера може да допринесе за патогенезата на заболявания от Тип 2 като цяло. С напредване на разбирането ни за взаимодействията между имунитета на бариерата и външната среда като функция на времето, връзката между алергените и патогенезата на ХРС ще става все по-ясна. Излагането на тютюнев дим променя синоназалната лигавица. Зи (Хие) и колектив провеждат микроскопия и ELISA тест на полипи, извлечени от 28 пациента с ХРСсНП непушачи и 21 пушачи, и откриват че излагането на тютюнев дим понижава нивата на експресия на Е-простаногландните рецептори и стимулира производството на простагландин Е2, IL-8 и TNF-а. Мулиган и колектив изолират подгрупи дендритни клетки от полипи/лигавицата на субекти с ХРСсНП и контролни субекти, и чрез проточна цитометрия откриват, че като цяло излагането на тютюнев дим променя синоназалния състав от дендритни клетки. Таракан и колектив отглеждат синоназални епителни клетки от контролни пациенти на границата между въздушна и течна среда, и успяват да демонстрират, че стимулацията с екстракт от цигарен дим предизвиква нарушаване на съединителните протеини на епитела и трансепително електрическо съпротивление, докато дисфункцията на бариерата е обратима с помощта на активирането на антиоксидант (Nrf2). Хуанг и колектив правят PCR на назални тъкани на 40 пациента с астма със и без ХРС, и откриват, че цигареният дим е свързан с активирането на IL-17A и по-ниска степен на подобрение на контрола на астмата след синоназална операция.

Кюл и колектив изпълняват микроскопия на 30 пациента с ХРСсНП пушачи и 47 непушачи, и показват, че между групите няма разлика в дебелината на базалната мембрана, хиперплазията на бокаловидните клетки, субепителния отток, субмукозните жлези, тъканните левкоцитни подгрупи, плоскоклетъчната метаплазия, или атипия на стромалните клетки. Шин и колектив стимулират назалните фибробласти с екстракт от цигарен дим, който има стимулиращ ефект върху съдовия ендотелен растежен фактор mRNA

и протеиновата експресия чрез пътища за сигнализиране TLR4, ROS, MAPK и NF- κ B. Озонът е замърсител на въздуха с известни провъзпалителни ефекти върху епитела, изложен на въздействието му. Жу и колектив култивират образци от полип/лигавица от субекти с ХРСсНП±непоносимост към ацетилсалицилова киселина и контролни субекти, и излагат образците на въздействието на озон *in vitro*. Използвайки имунохистохимия и ELISA, те демонстрират, че след излагане на озон, Cox1/2 експресията остава без промяна във всички групи, но след излагането на озон освобождаването на PGE намалява повече в групата с ASA толерантност в сравнение с пациентите с непоносимост към ASA. Протеинът на клетките на Клара 16 (CC16) се произвежда от не снабдени с реснички клетки на Клара в респираторния епител и има противовъзпалителна роля в хроничните еозинофилни възпаления на горните и долните дихателни пътища. Намалени нива на CC16 се отчитат в назалните секрети и плазмата на пациенти с хронични еозинофилни възпалителни заболявания като астма, алергичен ринит, ХРСсНП и ХРСбНП, както и при хора, изложени на високи нива на замърсители във въздуха. Нивата на метали в тъканите се увеличават поради тютюнопушене, излагане на фактори на външната и работната среда. Клифи и колектив изучават концентрацията на тежки метали в кръвта, кадмий и никел, при 90 пациента с ХРСсНП и 171 контролни субекта - жители на Тунис, и по-високите концентрации на тежки метали били свързани с ХРСсНП, консуматори на тютюн и пациенти с ХРСсНП, изложени на вредни въздействия на работното си място. Сред рисковите фактори, пушенето на наргиле, излагане на фактори на околната и работната среда представляват най-значимата връзка с ХРСсНП. Същата група изследователи измерват кадмия, хрома, никела и арсена с помощта на атомно - абсорбционна спектрометрия на полипи/лигавица на 55 субекта с ХРСсНП, и откриват повишени нива на тежки метали в тъканта на полипите, в сравнение с неполипна тъкан на същия пациент, което сочи роля на въздействието на тежките метали в патогенезата на ХРСсНП. Ямин и колектив стимулират с екстракт от цигарен дим или двРНК култивиран полип/лигавица от субекти с ХРСбНП, ХРСсНП и контролни субекти, и откриват повишаване на TGF- β 1 и активин А при пациентите с ХРСсНП, което предполага, че цигареният дим и вирусната инфекция могат да допринасят за ремоделирането на полипа.

Познанията ни за влиянието на храненето върху патогенезата на ХРСе ограничено. Витамин D и неговите рецептори вероятно участват в регулирането на имунната система и могат да играят роля при ХРС. Томашевска и колектив извършват имунохистохимия на тъкан от остеоимунен комплекс на 52 пациента с ХРСбНП, 55 -с ХРСсНП и 59 контролни субекта, и откриват намалено ядрено оцветяване на рецепторите на витамин D при пациенти с ХРС, в сравнение с контролните субекти. Показано е, че дефицитът на витамин D3 води до изменения в мишия синоназален имунитет, измерен чрез тъканен имуно- клетъчен инфилтрат и цитокиновите нива в носните промивки.

5.2.2.3. Фактори на приемника:

Функцията на имунната система е да поддържа хомеостазата и да предотвратява или изкоренява инфекции, но хроничната активация може да се наблюдава при ред заболявания. Защитите на приемника се подразделят на екстезивен имунитет, който осигурява незабавна защита срещу нахлуване на микроорганизми, и адаптивен имунитет, който осигурява забавена, но по-специализирана защита срещу инфекции. Естествената и адаптивната имунни системи са представени в този раздел като дискретни функционални обекти, но в същността си се препокриват в голяма степен. Началната част на този раздел разглежда клетките и молекулите, свързани с отговорите на естествения имунитет. След това се обсъждат адаптивните имунни отговори. Финалната част на този раздел ще представи други фактори, свързани с приемника, като ремоделирането, което предполагаемо се задвижва от хронично активиран имуноен отговор.

5.2.2.3.1. Естествен имунитет:

Естественият имунитет присъства при здрави индивиди в изходна позиция, готов да блокира проникването на микроорганизми и бързо да елиминира микробите, навлезли в тъканите на приемника. Компонентите на естествената имунна система включват епителна бариера, лигавични клетки-стражи (резидентни макрофаги, дендритни клетки, мастоцити, и др.), циркулиращи и активирани фагоцити (моноцити и неутрофили), вродени лимфоидни клетки, естествени килърни, както и неклетъчни компоненти (например, системата на комплемента). Основните функции на синоназалната естествена имунна система включват фагоцитоза, мобилизация на имунни клетки в локациите на инфекция, активирание на комплементната каскада за идентифициране и изчистване на бактериите, комплекси от антитела или мъртви клетки, идентифициране и елиминирание на чужди вещества, и активирание на адаптивната имунна система чрез представяне на антигени.

Епителна бариера

Синоназалният тракт е покрит с цилиарен, псевдослоен, цилиндричен, обонятелен, и в по-малка степен слоест плосък епител (в зоната на ноздрите). Епителът на дихателните пътища играе критична роля в провеждането и овлажняването на въздуха, като отговаря на тригеминални и обонятелни стимули, и защитата на приемника. Епителната бариера на дихателните пътища се състои от цилиарни клетки, обонятелни клетки (в обонятелния епител), секретирани мукус бокаловидни клетки, и базални клетки, които се считат за прогениторни клетки. Неотдавна бе съобщено, че изолирани хемосенсорни клетки (SCCs) също се наблюдават в синоназалния епител и играят значима роля в производството на IL-25, като допринасят за имунитета от Тип 2.

Транскриптомиката на здрав епител на средната носна мида сочи, че около три четвърти от гените-кодиращи протеини са експресирани, което предполага че назалният епител е много активен орган. Както спецификацията на епитела, така и терминалното видоизменяне, са критични за хомеостазата

на епитела. Сигналите на външната среда и лигавицата регулират самообновяването на епителните стволови клетки при нормални особености и в ХРС. При физиологични състояния сигналите на околната среда и вътрешните сигнали са способни бързо да променят състава и функцията на епитела. Съответно изследването на ролята на диференциално експресирани епителни гени или протеини между индивиди с ХРС и контролни субекти при кръстосана схема е предизвикателство. Едноклетъчната транскриптомика на една клетка открива подтиповете на клетката и показва ясно различни профили на експресия на гена, като има възможност за проследяване на преходите на клетката при развитие и по време на болестта. Ордовас-Монтан и колектив извършват едноклетъчна транскриптомика на полип/епител от 12 пациента с ХРСсНП и 9 контролни субекта, и откриват разлики в експресията на антимикробните гени от секреторни клетки, загуба на хетерогенност на жлезистите клетки, и че базалните прогениторни клетки на полипа са заключени от памет тип 2. Базалните прогениторни клетки на епитела са способни за мигрират и да се разпространяват сред цилиарните и бокаловидните клетки в увредените райони. Епителните клетки могат и да се де-видоизменят чрез плоскоклетъчна метаплазия или епително-мезенхимен преход (ЕМП), което описва бързо или нормално обратима модулация на епителния фенотип към мезинхимни клетки. Епителните клетки, преминаващи през ЕМП, губят полярността клетка-клетка и адхезията, и стават мигриращи, и обикновено намаляват съединителните протеини (като Е-кадхерин), като в същото време придобиват мезенхимни свойства като α -гладкомускулен актин, виментин, матриксни металопроотеинази (ММРs), и транскрипционни фактори. Изследване на полипна и контролна тъкан показва, че ХРСсНП може да бъде свързан с повишени нива на експресия на ММР-1, ММР-2, ТИМР-1, ММР-7, ММР-9, и потискане на експресията на ТИМР-2 и Е - кадхерин. Периостинът свързва няколко молекули интегрин, включително α V β 1, α V β 3 и α V β 5, на повърхността на епителните клетки, за поддържане на прилепването и миграцията на епителните клетки, и повишения периостин на лигавицата на дихателните пътища може да бъде полезен за откриването на ХРСсНП от Тип-2 и астма. Ким и колектив предполагат, че основния клетъчен източник на периостин при еозинофилен ХРСсНП са мастоцитите. Независимо от това се изказва предположението, че нарушенията на епителния оборот и съзряване могат да доведат до незряла, „пропусклива“ бариера със значение в патогенезата на ХРС.

Епителните физически бариери се поддържат от междуклетъчни връзки, и по-специално плътни връзки (ТJ). Плътните връзки са разположени най-апикално, свързани са с цитоскелета, и инхибират движението на вода и разтворени вещества през парацелуларното пространство, като по този начин установяват клетъчната полярност. Функцията на ТJ молекулите и епителната бариера при ХРС може да бъде модулирана от различни вътрешни и външни фактори, като например: вдишани алергени, микробиологични или вирусни инфекции, цитокини, кислородна недостатъчност, или недос-

тиг на цинк. Някои гени/молекули, като SPINK5, S100A7, S100A8/9, PCDH1, NDRG1, SPRR, и р63 участват в моулирането на функцията на физическата бариера при ХРС. Протеинът на епителната мембрана 1 (EMP1) е TJ протеин медиращ пролиферацията на клетките, и изследванията показват, че неговата генна и протеинова експресия е по-ниска в епитела с назален полип, отколкото при контролната назална лигавица. Сойка и колектив откриват намалена транс-тъканна резистентност в образци от биопсия на пациенти с ХРСсНП, с едновременно намаление на TJ протеините. Сузуки и колектив измерват електрическия импеданс *in vivo* като използват кондуктометър, и правят микроскопия и qRT-PCR изследване, като откриват, че електрическият импеданс на тъканта на носната мида не се различава от този на тъканта на полипа. Полипът показва по-висока експресия на клаудин -1, но показва по-ниска експресия на трицелулин в сравнение с носната мида. Джиао и колектив правят оценка на трансепителното съпротивление в образци от полип/лигавица, култивирани в границата между въздушна и течна среда, като пробите са взети от 17 субекта с еозинофилен ХРСсНП, 15 - с неоеозинофилен ХРСсНП и 20 контролни субекта. Те откриват, че интегритетът на епителната TJ бариера в назалния епитал е компрометирана при китайските пациенти с еозинофилен и неоеозинофилен ХРСсНП, и че TGF- β 1 играе важна роля в индуцирането на дефекти на TJ бариерата. Ли и колектив показват, че експресията на епителните ZO-1, клаудин-1, DSG1 и DSG2 в групата пациенти с ХРСсНП и експресията на клаудин-1, DSG1 и DSG2 в групата пациенти с ХРСбНП е значително по-ниска от тази в контролната група. Като цяло, тези данни предполагат, че механичната бариера е по-податлива на пробиви при пациентите с ХРС.

Комуникацията между епителните клетки се медира от, например, канали на цепковидния контакт, които се образуват от протеина конексин, и не спомагат комуникацията между съседни клетки при хомеостаза и възпаление. Ким и колектив провеждат имунофлуоресцентна микроскопия и qPCR на биопсии на синусната лигавица на 11 пациента с ХРС и 7 контролни субекта и откриват, увеличена генна и/или протеинова експресия на конексини при субектите с ХРС в сравнение с контролните образци. Връзката с патогенезата на ХРС остава неясна. Ресничките (цилиите) са базирани на микротръбички органели, подобни на косъмчета, които имат фундаментална роля в развитието и физиологията на много органи.

Мукоцилиарния клирънс (МСС) и апикалните контактни комплекси между епителните клетки съставляват механична бариера между приемника и околната среда, което осигурява първа линия на защита на приемника за носа и синусите. Координираното биене на ресничките транспортира мукуса с остатъците от чужди тела от дихателните пътища към орофаринкса. Генетични и придобити дефекти в мукоцилиарния поток G с увеличен вискозитет на мукуса се свързват с висока заболеваемост от ХРС. Ли и колектив откриват структурни и функционални нарушения в ресничките, взети от пациенти с ХРСсНП. Цитокините IFN- γ и IL-13, но не и IL-17, намаля-

ват видоизменянето на клетките на цилийния епител с вторична редукция на честотата на биене на ресничките. Ма и колектив култивират клетки на синоназалния епител и откриват, че загубата на реснички и намалената експресия на WDPCP, протеин, свързан с цилиогенезата, се отчитат при ХРС, в сравнение с контролните проби. Като цяло, тези изследвания показват, че ХРС най-често се свързва с цилиарна дисфункция. Ресничките (цилиите) са покрити с трансмембранни муцини и свързани мукополизахариди, които елиминират мукуса от пространството около ресничките и промотират образуването на ясно различими мукусни слоеве. Секреторните клетки произвеждат различен клас муцини, полимерни гелообразуващи муцини. Двата основни гелообразуващи муцини във въздушните пътища са MUC5AC и MUC5B. Някои секреторни клетки, известни като мукоидни или бокаловидни клетки, произвеждат муцини и ги съхраняват в лесно визуализируеми колекции от муцинови гранули, докато други клетки произвеждат и секретират муцини (особено MUC5B) но нямат ясно изразени гранули. Гелообразуващите муцини се секретират в лумена на дихателните пътища и са отговорни да характерните вискоеластични свойства на слоя мукусен гел. Типирнени и колектив идентифицират, че динамичните скорости на мукусната верига от субмукозната жлеза, основен компонент на мукоцилиарния клирънс, са значително по-ниски при пациентите с ХРС в сравнение с контролните субекти. Сърфактантите са съединения, които намаляват повърхностното напрежение. Ел-Анвар и колектив извършват PCR и имунохистохимичен анализ на биопсии от долната носна мида и лигавицата на синусите на 30 пациента с ХРС, 30 - с първичен атрофичен ринит и 20 контролни субекта, и демонстрират че генната експресия на сърфактанта протеин А е увеличена при пациентите с ХРС и намалена при тези с първичен атрофичен ринит пациента, в сравнение с контролните субекти.

Модел-разпознаващите рецептори (PRR) бързо откриват микробни и други чужди молекулни модели и или поддържат хомеостазата или индуцират имунни отговори. Toll-подобните рецептори (TLR1-TLR10), NOD рецептори, RIG-подобни рецептори и дектини са сред най-добре познатите модел-разпознаващи молекули.

Тенгрот и колектив демонстрират, че назалният апикален епител експресира голямо количество TLR3, TLR7, TLR9, RIG-I, и MDA-5, и че стимулирането на агонистите на TLR води до увеличаване на количеството на няколко секретирани цитокини. Групата открива в TLR9-медираната микробиологична защита в носните миди на пациенти с ХРСсНП, което отчасти може да се обясни растежа на полипи, провокирано от вируси. Изследванията на полип и контролна тъкан, сочат, че ХРСсНП може би е свързан с увеличените нива на епителна експресия на TLR 2 и 4. Активирането на фобробластите на назалния полип може да се случи чрез TLR 2, TLR 4, TLR 5, и TLR 9 може да е свързан с активиране на В клетките на полипа. Модел-разпознаващите рецептори от семейството на NOD (нуклеотид-свързващ олигомеризационен домейн) формират основен компонент на инфламазома, който е мулти-

протеинов олигомер, съзряващ и секретиращ про-възпалителни цитокини интерлевкин 1 β (IL-1 β) и интерлевкин 18 (IL-18). Това води до пироптоза - форма на програмирана про-възпалителни клетъчна смърт, различна от апоптозата. Жарделеза и колектив провеждат микроскопия и PCR на образци от полип/лигавица на пациенти с ХРС със/без биофилми от *S. aureus*, и установяват участие на инфламазомните комплекси и техните сигнални пътеки при пациенти с биофилм и ХРСсНП. Лин и колектив провеждат и ELISA на образци от полип/лигавица, взети от пациенти с ХРСсНП и контролни субекти, и откриват, че протеините, съдържащи NLRP3 (NACHT, LRR и PYD домейни 3) и каспаза-1 са свръхекспресирани при еозинофилен ХРСсНП, и че инфламазомната сигнална пътека се усилва от LPS, но се потиска от глибурид, което предполага, че инфламазомата играе про-възпалителна роля в патогенезата на еозинофилния ХРСсНП.

Рецепторите за горчив вкус (T2R), също присъстващи в епителните клетки, функционират като неklasически PRR. Те са G протеин-свързани рецептори (GPCR), които са повсеместно експресирани в епителните мембрани на дихателните пътища на приемника. T2R-медираните имунни отговори в дихателните пътища се активират от бактериални хинолони, както и ацилхромосеринлактони, секретирани от грам-отрицателни бактерии, включително *Pseudomonas aeruginosa*. Анализ на групите на свързване показват връзките между генетиката на рецепторите за вкус и ХРС.

И епителът на лигавицата, така и този на жлезите секретират голям набор от защитни молекули на приемника (като сърфактант, лактоферин, дефенсин), за които се знае, че убиват или неутрализират микроорганизмите. Нарушение на антимикробното действие може да доведе до риска от колонизиране или инфекция с микроорганизми, което може да бъде свързано с патогенезата на хронично възпаление на дихателните пътища. Базовите нива се секретират в мукуса и производството се увеличава със стимулирането на модел-разпознаващите рецептори. Има данни, че намалената секреция на някои защитни молекули на приемника е свързана с ХРС. Изследване на полип и контролна тъкан показва, че ХРСсНП може да има връзка с намалените нива на експресия на PLUNC протеин, възможно в следствие на загуба на жлези, както и увеличена експресия на сърфактант-В и алфа-дефенсин. Инхибиторите на протеазата регулират протеазите на средата, които могат да компрометират бариерата.

Вътрешни лимфоидни клетки

Вътрешните лимфоидни клетки (ILCs) са клетъчна линия и антиген-рецептор негативни лимфоцити, включително естествените килърни (NK) клетки и поне три различни подгрупи клетки (ILC1, ILC2, ILC3), които при активиране бързо произвеждат цитокини (IFN- γ , IL-5, IL-13, IL-17A, IL-22). Като такива, ILC могат да изпълняват функцията на първа линия на защита в епителната бариера на дихателните пътища. ILC1, ILC2 и ILC3 кореспондират съответно с подгрупите Th1, Th2, и Th17 на CD4+ T. Развитието на ILC2s, най-добре изучената подгрупа на ILC, се контролира от GATA-3

транскрипционен фактор и те произвеждат IL-5 и IL-13. В отговор на строго регулираните локални външни стимули, ILC могат да генерират характеристики на други подтипове - процес, известен като пластичност. ILC2 могат бързо да се превърнат функционално в ILC1, произвеждащи IFN- γ , или в ILC3, произвеждащи IL-17, в зависимост от цитокините и хемокините, отделени от антиген-представящи клетки или епителни клетки. Поради все още неизвестни тригери, регулацията на тази сложна мрежа от сигнали може да бъде нарушена. Описани са няколко различни ILC прекурсора (ILCP) с пан-I LC потенциал (пораждащ всички ILC) или потенциал, ограничен за дадена подгрупа. Остава неясно как и къде тези различни ILCP пораждаат по-зрели тъканно-резидентни ILC. Наскоро бе показано, че сигналите на външната среда епигенетично влияят на каноничните пътища на диференциация на ILC, генерирайки съществена функционална пластичност. Макар да има значителна междугрупова пластичност, всяка група ILC има индивидуална физиологична роля и цитокинов профил, описан съответно като възпаление от Тип 1, 2 и 3. ILC1 клетките реагират на вируси и вътреклетъчни бактерии, като стимулират Th1 лимфоцитен отговор и освобождават различни цитокини, включително IFN- γ , който се счита за каноничен цитокин от Тип 1. ILC2 клетките се прицелват в паразитите, помагат във възстановяването на тъканите и медирират алергията. Те предизвикват отговори от тип 2 и са свързани с каноничните цитокини от Тип 2 IL-4, IL-5 и IL-13. ILC3 клетките се борят с извънклетъчни организми, предизвикват отговори Th17 и освобождават IL-17 и IL-22, канонични цитокини от Тип 3. ILC2 клетките са най-добре изучените при ХРС, като играят значима роля в еозинофилния ХРСсНП, и вероятно всички видове ХРС, проявяващи възпаление от тип 2. ILC2 вероятно са важен източник на цитокини от Тип 2, които задвижват възпалението на тъканта. От друга страна, докато каноничните цитокини Тип 1 и Тип 3 явно присъстват в тъканта на някои пациенти с ХРС, важноста и приносът на ILC1 и ILC3 клетките за процеса е неясен. От гледна точка на епителната сигнализация към ILC при ХРС, ключовите предшествващи епителни цитокини, установени към момента, включват IL-25, IL-33, и тимусния строма-лен лимфопоетин (TSLP). Те активират ILC2 клетки, както и други типове клетки, което е физиологичният отговор срещу паразитите. По-задълбочени познания за молекулните механизми, регулиращи развитието на ILC и ефекторните функции, биха позволили по-добро разбиране на ролята им в ХРС.

Неутрофили

Неутрофилите, известни още като полиморфоядрени левкоцити, са най-многобройните левкоцити в кръвна и са важни за ранната фагоцитоза и убиването на извънклетъчните лигавични микроби. Рекрутирането на неутрофилите се задвижва в голяма степен от микробни стимули (чрез модел-разпознаващи рецептори) или сигнали за повреждане на тъканта, и освобождаване на IL-8 от епитела. В отговор на бактериална или гъбична инфекция, се увеличава производството на неутрофили от костния мозък, което води до бързото увеличаване на броя им в кръвта. Неутрофилите обикновено живеят

само 1-2 дни, като експресират рецептори за продукти, активиращи компонента, и за антитела, които покриват микробите. Тези рецептори увеличават способността на неутрофилите да убиват погълнати микроби. Ролята на неутрофилите при патофизиологията на ХРС остава неясно, но те се откриват във всички или почти всички случаи, като най-високите нива се отчитат при пациенти с муковисцидоза. За други форми на ХРС, разликите изглеждат зависят от етноса, както и от наличието или отсъствието на назални полипи. При кавказците при ХРС се отчита неутрофилна инфилтрация, като малко по-ниски нива се отчитат при ХРСбНП в сравнение с ХРСсНП.

Въпреки това, като цяло, степента на неутрофилния инфилтрат е сравним при ХРСбНП и ХРСсНП в противовес на еозинофилния инфилтрат, който е значително по-малко при ХРСбНП.

Като следствие се налага изводът, че ХРСбНП е по-ясно изразен неутрофилен процес, докато ХРСсНП е по-еозинофилен, на основание относителната степен на инфилтрация в тъканта. При субпопулацията на ХРСсНП пациенти с относително ниска еозинофилна инфилтрация, се предполага, че неутрофилите вероятно са основен патологичен драйвер на заболяването, аналогично на „неутрофилната“ астма. При изследване на полипи при китайски пациенти, макар и неутрофилната и еозинофилната инфилтрация са понижени в сравнение с полипите при кавказките пациенти, степента на намаляване на еозинофилията е по-ясно проявена, което сочи, че тези полипи са относително неутрофилни. Имунологично профилиране на азиатски субекти с ХРСбНП показва силно възпаление от Тип 2 и 3 с доминантни свързани с неутрофилите маркери, свързани със степента на заболяването. Най-силно неутрофилите се активират от цитокините от Тип 3 и техните инфилтрати често съществуват съвместно с еозинофили, активирани от цитокини от Тип-2, което сочи възможност тази тъканна неутрофилия да отразява насложен физиологичен отговор срещу микробиота при пациенти с ХРС. Клинично това може да обясни донякъде кортикостероидната резистентност, наблюдавана при някои форми ХРС.

Ролята на неутрофилите в патогенезата на ХРС е несигурна, но тези клетки са способни на дегранулация при увреждане на тъканта, включително известна загуба на интегритет на бариерата. В допълнение, подобно на макрофагите, неутрофилите могат да се видоизменят от N1 фагоцитен тип, в N2 форма неутрофили в присъствието на цитокини от Тип 2. Освен другите фактори, N2 неутрофилите освобождават онкостатин М (OSM), което е важно за възстановяването и хомеостазата на епитела.

Смята се, че OSM е ефективен в ранните стадии на възстановяването на епитела, но прекомерните количества или намалените последващи сигнали се свързват с регенерацията на нарушената бариера, като спомага за развитието на ХРС от Тип 2).

Моноцити

Моноцитите са по-малобройни в кръвта от неутрофилите, и те също поглъщат микробите в кръвта и тъканите. По време на възпалението, моно-

цитите екстравазират в тъканта и се видоизменят в макрофаги, които могат да оцеляват продължително време, дори години. Макрофагите съществуват във всички съединителни тъкани и органи на тялото, като имат различни роли, включващи елиминиране на частици, първичен отговор на патогените, тъканна хомеостаза, координация на адаптивния имунен отговор, възпалението и възстановяването на тъканта. Има два типа активирани макрофаги, M1 и M2. M1 макрофагите са доминиращият фенотип, наблюдаван в ранните стадии на възпалението, и активирането се задвижва от цитокини Тип 1, задействащи провъзпалителен отговор, необходим за убиване на вътреклетъчните патогени. Алтернативната пътека се задвижва от цитокини Тип 2 в локалната микросреда, което води до активирането на M2 макрофаги; този процес е важен в защитата срещу хелминти, в хуморалния имунитет, и възстановяването на тъканта. Превръщането в M2 статус може да бъде важно при ХРСсНП от Тип 2 и CCL23 може би е ключовият хемокин за рекрутирането на макрофаги в полипа, който след това се превръща в M2 в микросреда от цитокини Тип 2. Тези M2 макрофаги изглежда имат ослабена способност за фагоцитоза и секретират високи нива CCL18, цитокин, известен като хемотаксичен за дендритните клетки, интактни Т клетки, и Th2 клетки - всички от които могат да допринесат за патогенезата на ХРСсНП. M2 макрофаги са и важни източници на фактора XIII-A при кавказките пациенти с ХРСсНП, което индуцира прекомерно отлагане на фибрин и вторичен отток на тъканта в назалните полипи. Макрофагите не са били подробно изследвани във връзка с ХРСбНП, но често количеството им повишено, и може да се предположи, че играят централна роля във възпалението на Тип 1 ХРС. Макрофагите могат да рекрутират и еозинофили и неутрофили към мястото на възпалението.

Базофили

Базофилите са гранулоцити, които се откриват основно в кръвообръщението, и за тях се знае, че имат роля в алергичните заболявания, и имунитета срещу паразити. Те участват в отговорите от Тип 2 по принцип, като възможно служат като ранен източник на задействана от IL-4 поляризация в посока Th2. Те са особено повишени в толерантни към аспирин полипи за разлика от полипи, свързани с респираторни заболявания, обостряни от нестероидни противовъзпалителни средства (N-ERD). Значението им при ХРСсНП остава неясно.

Мастоцити

Мастоцитите присъстват във всички съединителни тъкани, особено под епитела, и прилежащи на кръвоносни съдове, които имат физиологични роли в естествения имунитет и заздравяването на раните. Те могат да бъдат активирани от микробиологични продукти, свързващи TLR, и от компоненти на системата на комплемента, като част от естествения имунитет, или от механизми, зависещи от антитела, в адаптивния имунитет. Мастоцитните гранули съдържат вазоактивни амини, като хистамина, причиняващ вазодилатация и увеличаващ капилярната проходимост, както и протеолитични ен-

зими, липидни медиатори, хемокини и цитокини, осигуряващи защита срещу хелминти, други патогени и животински отрови, и които са отговорни и за ранно настъпване на алергични симптоми чрез задвижвано от антигени кръстосано свързване на IgE. Като цяло, последващите ефекти от този процес включват оток на тъканта, деградация на извънклетъчната матрица, и намален интегритет на бариерата. При ХРС, интересът е концентриран върху ролята на мастоцити в назалната полипоза, отчасти в резултат на потенциала им да индуцират, увеличението и поддържането на еозинофилно възпаление чрез IgE-зависими и IgE-независими процеси. По-конкретно, локалната смяна на класа IgE, насочена срещу често срещани аероалергени, може да медира активирането на мастоцитите и да допринесе за последващо еозинофилно възпаление при ХРСсНП, но немедираните от IgE механизми на активиране, като CD30L, също могат да играят роля. Мастоцитите, заедно с тромбоцитите, могат да бъдат източници на провъзпалителни левкотриени (cysLTs) и простагландини (PGD2) при ХРСсНП и респираторни заболявания, обостряни от нестероидни противовъзпалителни средства (N-ERD). При ХРСсНП мастоцитите са локализирани близо до жлезистата тъкан на полипите, но клинично значение не е ясно. Скорошни клинични изпитания с използване на ХРСсНП също демонстрираха ефикасност, независима от системна алергия, което предполага потенциална важност на мастоцитите като минимум при пациенти с подтип на ХРСсНП пациента с локално производство на IgE. Като цяло, обаче, относителното значение на мастоцитите в сравнение с другите видове клетки в патогенезата на ХРСсНП остава неясно.

Еозинофили

Еозинофилите играят важна роля във възстановяването на тъканите и имунната защита, в частност срещу хелминти. Еозинофилите са и важен тип клетки при астмата, алергичния ринит и ХРС; и в някакъв момент мнозина считаха ХРС за чисто еозинофилно заболяване. Еозинофилното увреждане на синоназалната лигавица е счита за централен патофизиологичен механизъм на ХРС и „визитна картичка“ на заболяването. Винаги е било ясно, обаче, че съществуват и не-еозинофилни форми, и някои случаи на ХРС демонстрират относително минимална еозинофилия с преобладаващ наплив на други типове клетки. Очевидно, разделянето на тъканните образци при ХРС на ХРСбНП и ХРСсНП сочи, че еозинофилията е средно много по-висока при полипите. Тази близка връзка, независима от атопията, предполага, че еозинофилите могат да имат критично значение за формирането на полипите, но връзката между ХРСсНП и еозинофилията на лигавицата не се поддържа при азиатските полипи или в очевидно малцинство на западните/кавказките полипи в сравнение с повечето кавказки полипи. Общо взето, тези изследвания показват, че еозинофилите не са абсолютно необходими за наличието на назална полипоза или ХРС. Макар това сякаш намалява важността на тези клетки при ХРС, наскоро проведени проучвания демонстрират, че тъканната еозинофилия корелира с относително слаби резултати, независимо

от наличието или липсата на полипи. Следователно, докато еозинофилите не са съществени за съществуването на ХРС, те явно са биомаркер за тежко, рекалцитрантно заболяване, и все пак може да бъде клетката знак за относително лоша прогноза. Следователно, системни или тъканни биомаркери за еозинофилен ХРС могат да играят значителна клинична роля.

Цялостният процес на рекрутиране на еозинофили, активирането и оцеляването им при ХРС се задвижва най-вече от епителните цитокини, екзогенни протеази, протеини на комплемента, ейкозаноиди, фактора на стволовите клетки и цитокините от Тип 2. Критичните предхождащи клетъчни източници на цитокини Тип 2 при еозинофилен ХРС включват ILC2 и Th2 клетки. Независимо от това, патологичните въздействия на еозинофилната активност при ХРС са неясни, като се предполага, че дегранулацията причинява оток на тъканта, отлепване на епитела и възможна известна фиброза, като отчитаните при астма. Освен това е демонстрирано, че еозинофилите осъществяват защита на приемника срещу бактерии в местата на увреждане на бариерата чрез образуване на извънклетъчни капани, които също могат да имат съпътстващи негативни ефекти върху интегритета на бариерата. Механизмът на еозинофилна дегранулация при ХРС не е ясен, но данните от други тъкани сочат че важен тригер е кръстосаното свързване на рецепторите за IgA. Високи нива на IgA се откриват в назални полипи, което предполага, че този имуноглобулин може да играе ключова роля *in vivo*.

Връзката на еозинофилията с рефрактерно заболяване превръща тази клетка в потенциално значима цел при ХРС. Еозинофилите са чувствителни на стероиди, което сякаш обяснява поне някои от терапевтичните ефекти на глюкокортикоидите при ХРС. Едно двойно сляпо изследване, използващо орални глюкокортикоиди, демонстрира клиничната ефикасност и намаляване на IL-5 и еозинофилния катионен протеин в назалните секрети. За съжаление, системните стероиди имат широко тъканно действие, което води до значителна морбидност. Един по-целенасочен подход предлагат по-скорошни трудове, които идентифицират специфични черти на активираните еозинофили, вариации, които потенциално могат да бъдат таргетирани с цел понижаване на тъканната еозинофилия. Тази концепция е използвана в ранните клинични изпитания, използващи анти-IL-5 и при ХРСсНП с данни за намалена полипна еозинофилия, както и клинична ефективност. Макар болшинството от случаите на пациенти с ХРСсНП в западните страни показват цитокинов профил от тип 2 с полипна еозинофилия, само около половината демонстрират значително свиване на полипа при анти-IL-5 mAb терапия. Освен това, наскоро проведено изследване, използващо орално анти-еозинофилно средство, dexamiprexole, показва >90% намаляване на кръвни и полипни еозинофили при пациенти с ХРСсНП, без значително подобряване на симптомите или свиване на полипите. Тези резултати сочат, че въпреки, че може да служи за предиктивен маркер за тежестта на заболяването, еозинофилите могат да бъдат отговорни само за част от патофизиологията на ХРС от тип 2.

Естествени килър клетки

Естествените килър (NK) клетки са тип цитотоксични лимфоцити, критични за естествената имунна система. NK клетките разпознават инфектираните или стресирани клетки и отговарят чрез убиване на тези клетки и секретират активиращ макрофагите цитокин IFN- γ . NK клетките не експресират имуноглобулини или T клетъчни рецептори, антигенните рецептори на B и T лимфоцити. При активирани от инфектирани (с вирус) клетки, NK клетките изпразват своите цитоплазмени гранули. Протеините от гранулите навлизат в инфектираните клетки и индуцират апоптоза. Ким и колектив изпълняват проточна цитометрия на кръвни моноядрени клетки от 18 пациента с ХРС и 19 контролни субекта, и откриват, че в сравнение с контролните образци, намалената способност на NK клетките да дегранулират и произведат цитокини като IFN- γ и TNF- α се свързва с ХРСсНП, съпътстваща астма и периферна кръвна еозинофилия. Изследователският колектив показва още, че в сравнение със здравите контролни субекти еозинофилната апоптоза, медирана от NK клетки е значително по-ниска при пациенти с ХРС. Смит и колектив провеждат проточна цитометрия на моноядрени клетки на периферна кръв и образци от полипи / лигавица на одем пациента с ХРСбНП, осем с ХРСсНП и осем контролни субекта, и откриват, че в сравнение с контролните субекти, синоназалните маркери за цитотоксичност, гранзим B и перфорин, CD8+ T клетки, но не NK клетки, са намалени при групата с ХРСбНП. Инвариантните естествени килърни T (iNKT) клетки и свързаните с лигавицата инвариантни T (MAIT) клетки експресират T клетъчни рецептори с много ограничено разнообразие (327). iNKT и MAIT клетките разпознават антигените, презентирани от мономорфните молекули подобни на клас I на Главния комплекс на тъканна съвместимости (MHC) - съответно CD1d и MR1. Както iNKT клетките, така и MAIT клетките, са установени в кожата и дихателните пътища и могат бързо да произведат цитокини след активирани Лууккайнен и колектив стимулират с H3N2-вирус съвместна култура от периферни кръвни моноядрени клетки и назален епител, диференцирани от стволови / прогениторни клетки, и откриват, бърза активация на моноцити, NK-клетки и вродени T-клетки (MAIT и $\gamma\delta$ T клетки), изграждащи системни модели, и вероятно създавайки възможност за разработване на целенасочени имуномодулиращи терапии). Общо взето, естественият имунитет жизнено важен за поддържането на синоназалната хомеостаза, и най-вероятно нарушената хомеостаза между микробиота и естествената имунна система на приемника е ключово събитие при ХРС.

Тромбоцити

Тромбоцитите са цитоплазмени фрагменти, които функционират основно в хемостазата. В допълнение, тъй като бързо се мобилизират в посока локацията на увреждането, те потенциално модулират възпалителните процеси чрез взаимодействие с ефекторните клетки и секретират медиатори. Тромбоцитите са активирани и са основен източник на провъзпалителни левкотриени (cysLTs) и простагландини (PGD2) in ХРСсНП и, в частност

N- ERD. На база освободените микрочастици, които могат да показват признаци за увреждане на клетки или патология, тромбоцитите, както и мастоцитите и базофилите, се активират в по-висока степен при пациенти с N-ERD, отколкото при пациенти с ХРС. Като цяло, обаче, все още не е ясно дали активирането на тромбоцитите играе директна роля в развитието на реакции, индуцирани от аспирин.

5.2.2.3.2. Механизми на адаптивния имунитет:

Строгото разделяне на естествени и адаптивни имунни отговори е изкуствено; в живия организъм тези два клона имунен отговор се поддържат взаимно и разликите между тях са размити. Въпреки това, разделянето е полезно за механистични и времеви обяснения на имунната защита във всички лигавични бариери. По-конкретно, ако пенетрацията на механичните и естествени защиты е достатъчно силна, ще се инициира и поддържа адаптивният имунен отговор; общият отговор ще бъде специализиран и насочен срещу конкретната природа и сила на атаката. Цитокиновото взаимодействие между епителни клетки (ECs), естествените лимфоцити (ILCs), и дендритните клетки (DCs) играе ключова роля в „напасването“ на подходящия адаптивен отговор на външните стимули. В здрав организъм, това поддържа лигавичната хомеостаза с 1) толерантност към потенциални алергени и коменсали и 2) защита срещу патогени без развиване на хронично възпаление. Адаптивният имунитет обикновено се подразделя на Т-клетъчен отговор е и В-клетъчен отговор, и те ще бъдат разгледани във връзката си с хроничния риносинусит.

Представяне на антигени, активиране на дендритни клетки и Т клетки

Иницирането на Т-клетъчни отговори изисква интактните Т клетки да разпознаят антигените, представени от дендритните клетки в условия, изискващи множество рецептори и костимулиращи молекули. Антигенното представяне е преходна фаза от естествения към адаптивния отговор и се медуира основно от дендритните клетки. Дендритните клетки активират и естествения и адаптивния имунитет чрез улавяне на антигени, представяне на антигена на незрели Т клетки, и секреция на разтворими възпалителни медиатори. Дендритните клетки се влияят от колективния цитокином отговор от епителните клетки и естествените лимфоцити, и то ва се счита за решаващ фактор за диференцирането на Т-клетките. Плазмацитоидните дендритни клетки намаляват при пациенти с по-тежък профил от тип 2, което предполага, че цитокиновата микросреда играе важна роля за функционалния им отговор, или че плазмацитоидните дендритни клетки могат да смекчават възпаления процес в полипoidната тъкан. Женг и колектив показват повишени експресии на IL-17RB и ST2 при миелоидни дендритни клетки във връзка с увеличено локално възпаление от тип 2 в полип. Ши и колектив откриват ясно различими подгрупи лезийни дендритни клетки при еозинофилен и неоеозинофилен ХРСсНП, които могат да стимулират съответно Th2 клетки и Th1/Th17 клетки в тези ендотипове. Лин и колектив изследват функционалния статус на дендритните клетки в полип/лигавица, взета от 30 субекта

с ХРСсНП и 10 контролни субекта, и откриват инфилтрация на дендритни клетки в назалния полип, като повечето от тях са зрели дендритни клетки, и че те са способни да взаимодействат с Т клетките чрез костимулиращия фактор CD40/CD40L. Представянето на антигена се регулира чрез костимулиращи молекули. Програмираната клетъчна смърт -1 (PD-1) е негативен регулатор на отговорите на Т-клетките. Кортакаас Крон и колектив измерват експресията на молекулите от пътеката на PD-1 чрез количествена полимеразна верижна реакция с обратна транскрипция (RT-qPCR) на тъкан, взета от 21 пациента с ХРСсНП и 21 контролни субекта, и откриват по-висока PD-1 експресия при субектите с ХРСсНП в сравнение с контролните субекти, независимо от atopичния статус. В съответствие с това, високите нива PD-L1 се свързват с азиатския еозинофилен ХРСсНП, в сравнение с контролните субекти. Като цяло, обаче, към този момент данните, поддържащи хипотезата, че дефектите в антигенното представяне са значими в патогенезата на ХРС, са ограничени.

Т клетки

Т клетките имат множество роли в имунната защита, в това число срещу вътрешноклетъчни и извънклетъчни инфекции. Т клетките активират и мобилизират ефекторните клетки, включително фагоцити, убиват инфектираните клетки и помагат на В клетките в производството на имуноглобулин. Т клетките на паметта са активни като трайна форма на естествената активност на повърхностите на бариерите, като лигавицата на синусите. Основна роля на CD4⁺ Т хелперните клетки е да изпращат сигнали до другите типове имунни клетки, включително CD8⁺ килърните клетки. Загубата на Т-хелперна клетъчна функция прави тялото податливо на широк кръг инфекции, както е установено при нелекувани HIV инфекции. CD4⁺ Т клетките могат да се диференцират в различни подгрупи ефекторни клетки, произвеждащи определени групи цитокини, помагачи в защитата срещу различни видове микробиологични инфекции на тъканите, и една четвърта подгрупа, която активира В клетките във вторичните лимфоидни органи: Th1, Th2, Th17 и Т фоликуларен помощник. Петата подгрупа са Т регулаторните (Treg) клетки, които спомагат за изключването на процеса. Активираните CD4⁺ клетки произвеждат смес от характерни цитокини. Подгрупата Th1 се индуцира с помощта на ILC1, от микроби, които са погълнати от фагоцити (най-вече макрофаги). Th1 клетките стимулират медираното от фагоцити убийство на погълнатите микроби чрез секретиране на интерферон - γ (IFN- γ) и фактор на туморна некроза - α и - β (TNF- α и TNF- β), което води до активиране на макрофагите и увеличаване на представянето на антигена, помощта на В клетките и промяната на класа към производство на подкласовете IgG, и локалното възпаление на тъканта и активирането на неутрофилите. Th2 клетките се индуцират от инфекции с паразитни червеи и промотират унищожаването на тези паразити, медирано от IgE, мастоцитите и еозинофилите с помощта на ILC2 клетките. Th2 клетки секретират цитокини от Тип 2- IL-4, IL-5, и IL-13, които имат важни защитни ефекти, включващи еозинофилни

ефекторни механизми, промяна на класа имуноглобулини към IgE и IgG4 и производство на мукус. Освен това цитокините от тип 2 стимулират алтернативна пътека на активиране на макрофагите и затварят класическата пътека, спомената по-горе. Това прекратява продължителните и потенциално увреждащи реакции. Алтернативните M2 макрофаги секретират растежни фактори, които действат на фибробластите за увеличаване на синтеза на колаген и индуцират фиброза, спомагаща за здравяването на тъканите. В отговор на извънклетъчни бактериални и гъбични инфекции се развиват Th17 клетки, които индуцират възпалителни реакции, унищожавачи тези организми. Th17 стимулират рекрутирането на неутрофили и моноцити и производството на дефенсини чрез секретиране на IL-17A, IL-17F, и IL-22.

CD4+T клетки се диференцират и получават различни функции за борба с конкретни патогени, но и могат да адаптират функциите си в отговор на променящите се обстоятелства. Макар тази фенотипна пластичност потенциално може да бъде вредна, причиняваща патологии, гъвкавостта на T-клетките осигурява и важни ползи, довели до съхранението им в еволюцията (360). Изследванията на отговора на човешките T клетки срещу микроорганизми повишават нашето разбиране за функционалната хетерогенност на CD4+T клетките, в частност с откриването на конкретната Th1 подгрупа, участваща в отговора срещу микобактериите, и характеризирането на два типа Th17 клетки, специфични за извънклетъчни бактерии или гъбички.

При хроничния риносинусит, защитните адаптивни пътеки се объркват, обикновено с прекомерен и удължен във времето отговор. В подкрепа на това, количествата регулаторни T клетки (Tregs) обикновено са понижени при ХРС и това се интерпретира като намалена активност на Treg, водеща до хронизиране. За другите подгрупи Th, обаче, увеличените количества се свързват с ХРС. Повишените количества Th2 клетки и еозинофили са отчетени при западни пациенти с ХРСсНП, а увеличението на Th1/Th17 и неутрофилията се асоциират с азиатските случаи на ХРСсНП и муковисцидозни полипи. Появяват се, обаче, данни, предполагащи, че в Азия все повече започва да преобладава ХРС от Тип 2. Етиологичните фактори, залегнали в основата на тази промяна, са неизвестни и вероятно сложни. Въпреки това, скоростта на процеса сочи като първопричина измененията във въздействията на околната среда с вторична епигенетична вариация. Важно е да се отбележи, че като цяло се наблюдава увеличение на Т2 заболяванията в западните страни, което започва в началото на 20^{-ти} век, и промените в Азия явно се проявяват в районите, в по-голяма степен възприемащи западния начин на живот. Едно по-задълбочено проучване на тези случващи се в реално време изменения в азиатските ХРС случаи може да бъде полезно за идентифицирането на ключови определящи фактори на околната среда, които, ако бъдат избягвани, биха могли да доведат до намаляване на случаите на ХРС.

CD4+T клетките, експресиращи Foxp3 и притежаващи имунопотискащо действие, са известни като CD4+Tregs. Tregs се развиват в тимуса или периферните тъкани при разпознаване на самоантигени и потискат активирането

на потенциално вредни лимфоцити, специфични за тези самоантигени. Освен това те имат съществено значение за поддържането на толерантността и имунната хомеостаза. Както бе споменато по-горе, при ХРС се отчита намаление на Tregs и наличие на авто-антитела. Изследванията показват, че при един пациент с ХРС могат да бъдат активирани множество подгрупи Th, че произведените цитокини могат да потиснат или увеличат другите подгрупи, и това може да бъде част от нормален имунен отговор, или могат да засегнат развитието или клиничната картина на ХРС, или могат да повлияят на курса на лечение. CD8+ клетките, активирани от антигени и други сигнали се видоизменят на цитотоксични Т клетки (CTL, Т-килърни клетки), способни да убиват инфектираните (особено от вируси) клетки, експресиращи антигена. CTL убиват и злокачествените и други увредени клетки. Т клетките на патетта рециркулират от тъканите към периферната кръв. Както споменахме по-горе, нивата на Т клетки са по-високи при ХРС, но съотношението CD8+/CD4+ Т клетки също е по-високо, което показва конкретно увеличаване на популацията на цитотоксични Т клетки. Наличието на конкретна роля на цитотоксичните Т клетки в патогенезата на ХРС, обаче, остава неясно. Намиращите се на повърхността на клетките молекули, отговарящи за адхезията на клетките, участват в свързването им с други клетки или с извънклетъчна матрица. Тези адхезионни молекули на левкоцити, фибробласти и васкуларен епител, позволяващи левкоцитна диapedеза от съдовете и миграцията им към локациите на възпаление. Повишената експресия междуклетъчната адхезионна молекула-1 (ICAM-1) в активирани еозинофили се свързва с еозинофилната диapedеза и инфилтрация в тъканта на назалния полип, и изглежда инициира ремоделиране на лигавицата на назалния полип. Показано е, че фибробластната експресия на адхезионната молекула на васкуларните клетки (VCAM) привлича еозинофили и мастоцити, допринасящи за изкривяване на цитокините Тип 2, като в същото време ICAM привличат неутрофили и в по-малка степен, еозинофили). VCAM експресията е най-ниска при контролните субекти, по-висока при пациенти с ХРСБНП, и най-висока при пациенти с ХРСсНП, като ICAM експресията е завишена и при двата подтипа ХРС. L-селектин лигандите, адресин на периферните лимфни възли (PNA_d), се индуцират преференциално в назалната съдова система при еозинофилен ХРС, като способстват рекрутирането в тъканта от кръвта. Не е ясно дали първичните дефекти в маркерите на клетъчната адхезия в частност или рекрутирането на ефектори като цяло играят някаква ключова роля в патогенезата на ХРС. По-конкретно, горните констатации може би са просто предсказан вторичен ефект от възпалението на тъканта, съществуващо в лигавицата на синусите на пациента с ХРС. И все пак това може да доведе до иновативни терапии чрез ограничаване на постъпването на еозинофили и неутрофили в тъканите на синусите.

Хуморалният имунитет е тип защита на организма, която се реализира чрез антителата, произведени и секретирани от В клетките и плазмените клетки, функциониращи в кръвообращението и в периферните тъкани, като

синоназалната лигавица. Антителата използват своите антиген-свързващи региони (Fab) за да се свържат с и да блокират вредните ефекти на микроби и токсини. Превключването на тежко-верижният изотип (клас) и съзряването на афинитета повишават защитните функции на антителата.

Основните функции на антителата са да блокират или неутрализират инфекциозността на микробите, да обгръщат микробите и способстват за поглъщането им от НК-клетките, да активират (IgE) мастоцитите и реализацията на еозинофилни реакции срещу хелминтни паразити, и активиране на системата на комплемента.

В сравнение физиологически тоничната секреция на секреторен IgA работи съгласувано с други естествени защитни фактори и мукоцилиарния поток за ограничаване на колонизацията на лигавицата без възпаление, което може да увреди тъканта. Този IgA има нисък афинитет и се генерира от независим от Т клетките процес, от екстрафоликулярни В клетки.

В случай на активно нарушение на лигавицата на дихателните пътища, може да се увеличи секретирането на IgA с по-висок афинитет и, в комбинация с помощта от IgG, следва един солиден възпалителен отговор. Това са Т-зависими имуноглобулини с висок афинитет, произведени от фоликулярни В клетки и плазмени клетки. IgG са най-разпространените циркулиращи антитела с четири подкласа (IgG1-4) и период на полуживот от 7-21 дни. IgG има няколко ефекторни функции: той неутрализира микроби и токсини; опсонизира антигени; активизира класическата пътека на системата на комплемента; отговаря за цитотоксичните събития на естествените килърни клетки (НК) и инхибирането на обратната връзка на В клетки. IgD е енигматичен изотип антитяло, най-добре познат при коекспресия с IgM на интактни В клетки. Превключването на класа към IgE се регулира от цитокини Тип 2 и този имуноглобулин играе няколко важни физиологични роли, включващи представяне на антигена, повишено оцеляване на мастоцитите, хомеостаза на лигавицата, и защита срещу вируси, бактерии, гъбички и паразити. Fc фрагментите на IgE и IgA често са „качени“ съответно на мастоцити и еозинофили. Антиген-селективните фрагменти могат да се свързват с паразити, инхибирайки стерическата способността им за нашествие, като водят и до дегранулация, която може да предизвика възпаление и известна степен на увреждане на тъканта.

В-клетките и имуноглобулините участват в ХРС, и дефекти на антителата са най-често срещаните имунодефицити, типично свързвани с ХРСбНП. Ниската имуноглобулинова защита може да доведе до повтарящи се остри възпаления на синусите и в крайна сметка до ХРСбНП. При повечето случаи на ХРСбНП, обаче, няма имуноглобулинов дефицит, и всъщност, една подгрупа пациенти с ХРСбНП имат високи нива на IgD, макар ролята им в патогенезата остава несигурна.

Активирането на В клетките с прекомерно локално производство на антитела по-често се свързва с ХРСсНП. В тъканта на полипа, взет от пациенти с ХРСсНП, се отчитат високи нива В клетки, плазмени клетки, фоликули,

които приличат на зародишни центрове, и високи нива на IgA, IgM, IgG и IgE, което показва локално производство на имуноглобулини.

Производството на антитела при ХРСсНП отчасти се задвижва от повишените нива на BAFF цитокини (активиращ В клетките фактор) в тъканта на назалния полип. В допълнение към пролиферацията на В-клетките, BAFF се свързва и с превключване на изотопния клас към IgE и IgA, както и с развитието на автоимунни имуноглобулини. Тан и колектив за първи път демонстрират това, с анти-dsДНК IgG и IgA автоантитела с повишени нива в назалните полипи в сравнение с контролните проби, което предполага роля на автоимунитета в по-тежко засегнатите пациенти с ХРСсНП.

Специфична цел явно е собственият протеин BP180, който е ключов за котвящ протеин в кожата и назалната лигавица. Анти-BP180 антителата са повишени при пациенти с ХРСсНП, което показва автоимунно таргетиране на епителната бариера.

Локалният IgE са антителата, които най-често участват в патофизиологията на ХРСсНП. Бе показано, че повишените нива на IgE в назалните полипи не зависят от системната атопия, задвижвани от BAFF с локално превключване на класа, дават лоша прогноза и корелират с наличието на IgE срещу стафилококовите суперантигенни токсини. Тези токсини имат способност да действат като В и Т клетъчни суперантигени в назалните полипи, провокирайки поликлонален IgE отговор.

Изследвания са демонстрирали, че IgE в назалните полипи е поликлонален и може да задейства дегрануляция на мастоцитите, което предполага значима роля за IgE в патофизиологията на тази подгрупа пациенти с ХРСсНП.

Терапевтичния потенциал на анти-IgE за назалната полипоза наскоро бе демонстрирана и при пациенти с ХРСсНП. Подобно на IgE, IgG4 е по-малко разпространен IgG подтип, производството на който също се регулира от цитокините от Тип 2 (IL-4 и IL-13). Локалната експресия на IgG4 е висока при еозинофилен ХРС, с по-високи нива на IL2, плазмени клетки, В клетки и активирани CD8+ Т клетки.

Системата на комплемента е сбор от циркулиращи и клетъчно-мембранни протеини, които играят важни роли в защитата на приемника срещу микроби и медирано от антитела увреждане на тъканта. Комплементът способства на реализирания чрез антителата лизис на микробите, но може да доведе до увреждане на тъканта, особено в случаи на автоимунитет.

Към настоящия момент, има малко данни, които да подкрепят тезата за връзка на нарушение на комплемента с патофизиологията на ХРС.

Данните за прекомерна активация на комплемента при ХРС са по-сериозни и предполагат важност на медираните от антитела събития в патофизиологията на ХРС, които вероятно са свързани с автоимунитета.

5.2.2.3.3. Други възпалителни механизми:

Ремоделирането се определя като абнормално възстановяване на увредени тъкани и най-често тези процеси са описвани в долните дихателни пъти-

ща. При ХРС също има ремоделиране и се отчитат изменения като фиброза, удебеляване на базалната мембрана, хиперплазия на бокаловидните клетки, аномалии на епителната бариера и образуване на полипи, остейт и ангиогенеза. Считало се е, че схемите на ремоделиране се подразделят на групи на база наличие или липса на полипи, но демонстрирането на ясни разлики е трудно. Това откритие показва ограниченията на тази класификация и сега ХРС се разглежда като хетерогенно нарушение, задвижвано от цял набор от възпалителни механизми или ендотипове. Основната работна хипотеза при заболяването на ГДП е, че възпалението води до ремоделиране с цитокини, медиатори, ензими и други фактори, определящи схемата на ремоделиране. Всъщност, продължителността и типът възпаление определят резултата. Алтернативната хипотеза, че възпалението и ремоделирането са независими, остава жизнеспособна, макар в момента да е необоснована, поне в горните дихателни пътища. Изследвания са правили опити да свържат цитокините и другите тъканни маркери с измененията в следствие на ремоделиране при ХРС. Предполага се, че периостинът е маркер за удебеляване на базалната мембрана и фиброза. Удебеляването на базалната мембрана се свързва и с продължителността на възпалението, независимо от наличието на тъканна еозинофилия. TGF- β се свързва най-тясно с фиброзата, но IL-13 и остеоонтинът също участват в удебеляването и фиброзата. Фиброзата може да бъде и следствие от хирургична травма, което ограничава интерпретирането на резултатите.

Измененията, причинени от ремоделирането в епителната бариера, предизвикват голям интерес - явно епителната бариера е ослабена при много от формите на ХРС, което води до увеличаване на нейната проницаемост за външен материал, което предполагаемо е ранен фактор в патогенезата на ХРС.

Докато конкретните области на ослабване са идентифицирани, първопричината (ите) остава (т) неуточнена (и). Има някои данни, предполагащи генетични и епигенетични фактори, атаки от околната среда на ранен етап, в това число аномален микробиом или вирусно увреждане, и възможни дефекти в сигнализирането на системни хормони, които биха могли да послужат като фактори, способстващи за патогенезата на ХРС. Щом се установят, възпалителните цитокини при ХРС провокират повишаване на проницаемостта на бариерата - един ефект, който е най-близко свързан с възпаление от тип 2, но може да възникне и при другите типове. Нищо от гореизброените не може да се разглежда като ремоделиране, но епителните клетки влизат в обръщение и се възстановяват след увреждане чрез процес, който включва взаимодействие с фибробласти, наречено с термина епително-мезенхимен преход (ЕМП). Когато сме здрави, резултатът от това е поддържане на нормалната бариера, но при някои форми ХРС, процесът е аномален и води до ремоделиране на епитела в посока акантоза, акантолиза и силно пропусклива бариера. Процесът на ЕМП се задейства от набор от фактори, в това число WNT, активни кислородни видове, протеази, HIF1, IL-13 епи-

регулин, онкостатин М, и IL-1. Има данни, че стволовите клетки в епитела поддържат памет за хронично незряло състояние на ЕМП при тежки случаи на ХРСот Тип 2. Тази форма на ремоделиране може да доведе до нарушение на бариерата с подчертано увеличен достъп на антигени, които предполага вероятен механизъм с изпреварващ ефекторен сигнал така, че нарушението на бариерата води до ускоряваща възпалението увреждане, след което възпалението се ускорява. Тази концепция за ремоделираната, незряла и силно пропусклива бариера е най-близко свързана с ХРС Тип 2 и може да носи отговорността за по-големия брой случаи на неуспешно лечение при прилагане на конвенционални терапии. За ограничаване на рецидивите на заболяването може да е необходимо таргетиране на нарушената бариера. Назалната полипоза се свързва с забележим оток на тъканта, понижаване на колагена и деградация на извънклетъчната матрица, възможно породени от дисбаланса на металлопротеиназната активност. Аномалиите на коагулационната каскада също се свързва с образуването на полипи, включително Фактора X, тъканния фактор и тромбина. Допълнително проведени изследвания сочат, че кръстосано свързана фибринова матрица е ключов компонент на полипите. Предполага се, че тази матрица поема течност, която дава маса на полипа. Пътеката започва с възпаление, водещо до пропускане на фибриноген, след другите плазмени протеини, излизащ от съдовата система и навлизащ в тъканите, където компонентите на коагулационната каскада катализират формирането на фибриновата матрица. При нормални условия t-PA (активатор на тъканния плазминоген) активира плазминоген за образуване на плазмин, който ензимно разгражда фибриновата матрица до димери. Цитокините от Тип 2 инхибират активността на t-PA, така че при наличието на високи нива на възпаление от тип 2, матрицата се запазва и расте. Естествените нива на t-PA варират в тъканта и са особено ниски в етмоидалните синуси, като възможно обяснение за това, че именно тук най-често се наблюдава образуване на назални полипи. Демонстрирано е, че коагулационният фактор XIII-A също индуцира прекомерно отлагане на фибрин в назални полипи, и M2 макрофагите са вероятният източник. Еозинофилите също могат да играят роля в отлагането на фибрин при пациенти с респираторни заболявания, обостряни от нестероидни противовъзпалителни средства (N-ERD) чрез експресията на L-селектин. Към настоящия момент, отлагане на фибрин е показано само в полипи на пациенти с възпаление от тип 2. Съвсем наскоро проведено изследване показва, че значителното намаление на фибринолитичните пътеки чрез инхибиране на протеазата се дължи на натрупване на фибриновата матрица при ХРСсНП.

Ангиогенезата на тъканта е сложен феномен, в резултат на който израстват нови кръвоносни съдове от микрокръвообръщението. Известно е, че този процес играе жизнено важна роля в растежа на туморите, както и в някои доброкачествени заболявания и може да се разглежда като форма на ремоделиране при ХРС.

Ангиогенезата се регулира от инфекцията и имунните клетки VEGF,

VEGFR-1, Ang-1, Ang-2, Tie-2A, Tie-2B, SDF-1a и SDF- β мРНК експресията са значително по-високи при пациенти с ХРСсНП в сравнение с контролната група. Люуккайнен и колектив извършват имунохистохимичен анализ и преброяват гъстотата на лимфни съдове в лигавицата на синусите и тъканта на полипите на 120 субекта, и откриват, че ниската абсолютна и относителна гъстота на съдовете и лимфните съдове се отчита в тъканите на пациенти с ХРСсНП и антрохоанален полип (АСР), в сравнение с тъкан от долната носна мида на контролни субекти. Това се наблюдава и в зоната на огнището на възпалението. По-висока гъстота на лимфните съдове изглежда се свързват с рецидив на полипа. В същото време, Мостафа и колектив откриват висока гъстота на лимфни съдове в преходната зона между лигавицата на синуса и крачето на антрохоаналния полип, в сравнение с контролната група. Що се касае до другите растежни фактори, откриват се разлики в пътеките на епидермалния растежен фактор при пациенти с ХРСи нормални субекти, както и между пациенти с ХРСбНП и такива с ХРСсНП. Индуцираната от GF-1 експресия на MUC8 и MUC5B се регулира чрез активирането на ERK1 и p38 MAPK сигналната пътека в епителните клетки на дихателните пътища на човека. Системите на тромбоцитния растежен фактор на тромбоцитите играят важни роли в патогенезата на полипите. Тромбоцитният растежен фактор, извлечен от фибробластите, може да се окаже по-важен в процеса на развитие на полипа от извлечения от мононуклеарни клетки.

Остеит е описан при еозинофилен ХРСсНП и предполагаемо възниква в следствие на инфекция и образуване на биофилм. Пониженото про-остеобластично сигнализиране на костния морфогенен протеин на лигавицата е силно и значително свързан с увеличаването на остеитите при пациенти с ХРСсНП. Съществуват фенотипни разлики в адхезията и минерализацията на остеобластите при пациенти с ХРС и при контролните субекти. В остеита при ХРС участват различни сигнални пътеки, и те се активират от трансформиращ растежен фактор (TGF)- β /Smad сигнализираща пътека при ХРСсНП за разлика от TGF- β /Smad-независима сигнална пътека при ХРСбНП. Общо взето, пътеките, близко свързани с възпаление на лигавицата, са изучени много по-малко в сравнение с имунната система. Възможно е те да имат роля при ХРС и по-нататъшното им изследване би си заслужавало.

Невронната функция е близко свързана с инфекцията и имунната система. Дисфункционалната инервация може да допринесе за патогенезата на ХРСсНП и отчасти може да даде обяснение за загубата на обоняния. Ву и колектив откриват, че сигнализацията за аксонално насочване и протеините на пътеката на нервния растежен фактор са в значителна степен потиснати при еозинофилен ХРСсНП. Повишените нива на транзитен рецепторен потенциал на ванилоид (TRPV1) при съпътстваща астма и алергия могат да изпълняват функция при ХРСсНП. Веществото Р се освобождава от сензорните неврони и човешки/миши назални епителни клетки в рамките на 15 минути от местно стимулиране на тол-подобните рецептори TLR7, подчертавайки новата роля на невропептидите като остри и локални медиатори на предиз-

викано от патогени възпаление, като бързо подготвят естествените имунни защити на дихателните пътища.

За разлика от контролните субекти, с ХРСсНП бе свързан Невротрофин-3, невротрофичен фактор. Прави се предположение, че невронната дисфункция е ендотип на хроничния ринит, но има и голяма вероятност тези механистични пътеки да играят роля и в ХРС.

5.2.2.4. Изводи и бъдещи нужди:

Огромно множество екзогенни агенти биват вдишвани през носа и взаимодействат със синоназалната лигавица - процес, който започва още с раждането ни и се съпровожда с бърза колонизация от страна на вируси, бактерии и гъбички. В здрав организъм лигавицата служи като относителна бариера, ограничаваща и регулираща взаимодействието между околната среда и имунната система на приемника - един процес, който вероятно е благотворен за приемника по ред начини, в това число развитието на толерантност, генериране на важни метаболити и конкурентно инхибиране на патогени. При здрави пациенти, при нарушение на бариерата се генерира специфичен самоограничаващ се физиологичен имуен отговор, който се характеризира с клетъчен и цитокинов репертоар, който се цели в патогена (патогените). Макар *in vivo* отговорът да е много по-сложен, на базово ниво имунитетът от Тип 1 се прицелва във вирусите, Тип 2 се бори с паразитите, и Тип 3 - с извънклетъчните бактерии и гъбички, като в резултат се елиминират патогените и се възстановява интегритетът на бариерата. В случаи на ХРС, текущата работна хипотеза е, че проникването през бариерата, възможно чрез алтернативен механизъм, води до хроничен възпалителен отговор, който все пак използва пътека от Тип 1, 2 или 3 самостоятелно или в съчетание. Имуните отговори при ХРС са: а) динамичен и хетерогенен, вероятно демонстриращ пластичност; б) не самоограничаващ се (оставащ активен за месеци до години); в) с неясна връзка с провокиращите агенти; и г) често свързан с различни типове ремоделиране на тъканта, предполагаемо във връзка с модела на възпаление. Към този момент няма данни за конкретен доминантен патоген и, на база ограничените съществуващи в момента свидетелства, имунологичният отговор е поликлонален, насочен към антигените, извлечени от множество организми, включително назални бактерии. При някои тежки рецидивирани случаи на ХРС, самоантигените също са цел, но развитието на автоимунитет най-често се разглежда като феномен, вторичен на хроничния процес.

Остават много нерешени въпроси, в това число механизмът за инициране на ХРС, но се предполага, че той е резултат от комбинация от стресори на външната среда, генетична предразположеност, и стохастични събития, които заедно спомагат за компрометиране на бариерата. Докато природата, интензитетът и последователността на въздействията вероятно имат значение за провокиране на ХРС, данните, поддържащи ролята на конкретни агенти на околната среда, си остават косвени в по-голямата си част, тъй като

не съществува широко приет животински модел при ХРС. Генетичната вариация на приемника, особено регулиращата синоназалния епител и имунен отговор, също играе голяма роля, но при условие, че възрастта, в която възниква ХРС обикновено е петото десетилетие, ефектите на околната среда и епигенетичните ефекти вероятно доминират от гледна точка на етиологията. Относително малък брой са висококачествените изследвания проведени до момента, и като използват за модел започваща в зряла възраст астма, те включват множество гени, като всеки от тях обикновено оказва относително малък по размер ефект и повечето имат функционално влияние върху епителната бариера и имунен отговор.

Муковисцидозата, с мутация на гена на трансмембрания регулатор на муковисцидозата (CFTR), е изключение, което си струва да бъде отбелязано, показващо силна връзка на хомозиготната мутация при ХРС, започващ в детска възраст. Наличието на хетерозиготна CFTR мутация също се свързва с ХРСсигнализацията макар и по-малко от клиничната муковисцидоза, и обикновено се проявява в зряла възраст. Нарушеният мукоцилиарен поток, наблюдаван при мутации на CFTR предполагаемо усилва въздействието на микроорганизми, провокиращи този процес. Важността на CFTR при ХРС, възникващ в детска възраст, предполага, че други гени, свързани с бариерата, могат да играят роля в иницирането на ХРС.

Идентичността на антигените, провокиращи ХРС, са друга област, за която имаме малко информация. Ограничените налични данни сочат, че широко срещаните назални бактерии, в това число *S. aureus*, са цел на именната система на приемника при ХРСсНП. При алергичният гъбичен риносинусит, вероятно гъбички също са цел. И назалните бактерии и гъбичките би трябвало да провокират имунен отговор Тип 3, но почти 90% от западните пациенти с ХРСсНП (и над 50% от пациентите, претърпели операция на ХРСбНП) показват значителен, ако не и преобладаващ цитокинов профил от Тип 2, което показва, че взаимодействията между приемника и бактериите не се задвижват единствено от механизмите от Тип 3. Макар причината за изкривяването от Тип 2 да е много неясна, то сочи, че някои от взаимосвързаните хипотези, използвани за обяснение на атопията, в това число дисбиозата, вероятно действат и при ХРС от Тип 2. Алтернативно се предполага, че *S. aureus*, чрез множество патобиологични механизми, включително суперантигени, е способен да промени имунния отговор в посока Тип 2. Има и данни, които сочат, че протеазите на околната среда и антипротеазите на приемника взаимодействат на повърхността на лигавицата, задавайки праг на проницаемостта на бариерата, същевременно изкривявайки имунния отговор в посока Тип 2. Една ключова пътека за изкривяване от тип 2 може да включва гена ALOX15, тъй като загубата на функционалната вариация защитава срещу назална полипоза. Този ген кодира ензима 15LO (15 липоксигеназа), който се повишава от IL-13 и промотира еотаксин 3 експресия от епителните клетки, като предполагаемо задейства тъканна еозинофилия при ХРСсНП. Тази пътека участва и в ремоделирането на епитела и установява-

нето на хронично незряла, пропусклива бариера. И накрая, извън изкривяването от Тип 2, пациенти с тежко възпаление от тип 2 показват резистентност спрямо лечението с голяма честота на рецидивите. На теория, това би могло да се свърже с измененията при ремоделиране на епитела, персистиращи въпреки лечението.

Големият период от време преди клинични прояви на заболяването, сложността на въздействията на околната среда и липсата на силни генетични сигнали са поохладили настоящия ентусиазъм за изследване на етиологията и патогенезата на ХРС. Нещо повече, терапиите, фокусирани върху справяне с предполагаемите агенти на външната среда, не постигнаха голям успех при управлението на ХРС. В резултат на това, интересът се измести към изучаването на механистичните пътеки (ендотипове), случващи се в самата лигавична тъкан на синусите, вместо да се търсят предполагаеми причини. Тази промяна се ускорява от наскоро появилите се биологични агенти, насочени към молекулите, които действат в тези пътеки. На теория, интензитетът и природата на ендотипа би трябвало да играят ключова роля в определянето на наблюдавания фенотип, клиничния ход на заболяването, отговорът спрямо терапията, схемата на ремоделиране в тъканта и вероятна съпътстващо белодробно заболяване. Първото голямо проучване, опитващо се да дефинира ендотиповете на ХРС с данни за тъканите, използва модифициран клъстерен анализ на предварително подбрани тъканни биомаркери, в това число каноничните цитокини от Тип 1, 2 и 3, неутрофилни маркери, IgE към стафилококови суперантигени, албумин, TGF-бета, IL-6 и IL-1b. Резултатите сочат 10 ендотипа, включително четири, охарактеризирани като IL-5 негативни, и шест - като IL-5 позитивни. От тези шест, три се разглеждат като високо IL-5 и имат най-солна връзка с астмата и наличието на полипи. Има корелация между интензитета на Тип 2 и наличието на астма и назални полипи, но липсват данни за симптомите, естествения ход на болестта и ответната терапия. Друго широко мащабен опит за дефиниране на ендотипове и тъканни модели се базира само на възпалителните механизми от Тип 1, 2 и 3. Различните възможни комбинации между трите типа възпаление водят до осем ендотипа. В този труд, загубата на обоняние се свързва с възпалението от тип 2, показано по-горе.

Наличието на възпаление от Тип 1 защитава от лицева болка, докато присъствието на гной се свързва с възпаление Тип 3. Тези две схеми за класификация са първите стъпки към идентифициране на точните механистични пътеки, потенциално свързани и активни при индивидуалния пациент. Възпалението от тип 2 е най-добре изученото при ХРС, и вероятно съществуват подендотипове, вариращи по повече признаци отколкото само интензивност на заболяването. Като цяло механистичните пътеки на възпалението от тип 2 в тъкан, засегната от ХРС, по-вероятно отразяват взаимосвързана решетковидна мрежа, отколкото линейна прогресия.

Като резултат, механизмът, водещ до N-ERD фенотип, може да бъде отделен подендотип на Тип 2 с подчертана активност на простагландините/

левкотриените. Пациентите с алергичен гъбичен риносинусит, както и тези с SE-IgE+ могат да бъдат подендотиповете, които са най-тясно свързани с локалното производство на поликлонален IgE. Съответно е много възможно тези под ендотипове, ако бъде потвърдено, да отговорят различно на различните биопрепарати от Тип 2, с които разполагаме в момента. И накрая, и в двете схеми на класификация на ендотиповете ХРС има един ендотип (>10%) пациенти с ХРС, нуждаещи се от хирургично лечение, който няма измерени възпалителни маркери, които да са в по-големи от контролните фонове нива. Показатели на компютърната томография и симптомите, обаче, са подобни на тези на другите ендотипове. Макар механизмът при тази група да е неясен, симптомите и отокът на лигавицата при в групата явно се задвижват от механизъм, различен от традиционните възпалителни пътеки, свързани с ХРС. Невроимунната дисфункция, включваща неuropeптиди и ионни канали, вече предложена като ендотип на неалергичния ринит, също може да има действие при ХРС.

Макар от последния документ на EPOS2020 да е свършена много работа, все още остават много въпроси по етиологията, патогенезата и участващите възпалителни механизми. Сред бъдещите предизвикателства са по-добро разбиране да: 1) етиологичните фактори, задействащи ХРС, с цел превенция; 2) патофизиологичните възпалителни механизми и свързаните ендотипови биомаркери, с цел целенасочена терапия; 3) молекулярните механизми на ремоделирането на бариерата и тъканта, които могат да играят роля в персистирането и рецидивирането на заболяването.

6. Управление на ХРС при възрастни

6.1. Консервативно лечение:

Антибиотично лечение до 4 седмици на ХРС:

Амоксицилин / Клавуланова киселина:

1. В сравнение с плацебо (без значителни статистически разлики в изследваните параметри). Изследвани са 32 пациенти, от които 12 ХРС без полипи и 20 ХРС с полипи

2. Сравнен с Ципрофлоксацин (251 случая ХРС без полипи)

- Еднакви степен на излекуване и на бактериологично изчистване на носен секрет (статистически данни)

- по-бързо овладяване на възпалителната реакция

3. Сравнен с Кларитромицин - 59 случая доза 500 мг*2 т.: без значителни статистически разлики

4. Сравнен с Цефуросксим

115 случая - без значителни статистически разлики

231 случая (същия колектив второ изследване)

- Без значителни разлики в степените на излекуване и бактериологичното изчистване на носен секрет

- по-бързо повлияване от амоксицилин/клавуланова киселина

- персистиращо гноетечение от носа по-често при цефуросксим

- рецидив след 2-4 седмици само при цефуросксим

5. Сравнен с Цефаклор

- Проучването е с прекалено малък брой пациенти за надежден статистически анализ

6. Сравнен с Левофлоксацин

- 60 пациента: 48 (остър максиларен синусит) и 12 (екзацербация на ХРС)

- без значителни статистически разлики в експериментална група

- броя на екзацербациите на ХРС е прекалено малка за статистическо изследване

Доксациклин

1. В сравнение с плацебо:

- намаление на ринореята и стичането на секрет по задна фарингеална стена;

- малко намаление на размера на полипите;

- лекуваните с доксициклин са с по-ниски нива на IgE в назален секрет;

- лекуваните с доксициклин - увеличени нива на IL-5 в назален секрет.

Изследвани са 48 пациента с множество двустранни полипектомии или с масивни двустранни полипи.

Ципрофлоксацин

1. Сравнен с Амоксицилин /Клавуланова киселина (251 случая ХРС без полипи)

- еднаква степен на излекуване и на бактериологично изчистване

- по-бързо премахване на гноетечението от средния носов ход

- по-малко странични ефекти

- по-дълго време отрицателно микробиологично изследване на носен секрет

Кларитромицин

1. Сравнен с Амоксицилин/Клавуланова киселина - 59 случая доза на кларитромицин 500мг*2

- без значителни статистически разлики

2. Сравнена ниска доза 250мг*1 с висока доза 500 мг*2 - 49 случая на пациенти на ХРС с полипи

- по-висока степен на излекуване и намаление на субективни оплаквания при високата доза

- по ниски нива на IL-8 и IL-5

Цефуроксим

1. Сравнен с Амоксицилин /Клавуланова киселина

115 случая - без значителни статистически разлики и 231 случая (същия колектив второ изследване)

- без значителни разлики в степените на излекуване и бактериологичното изчистване на носен секрет

- по-бързо повлияване от амоксицилин/клавуланова киселина

- персистиращо гноетечение от носа по-често при цефуроксим

- рецидив след 2-4 седмици само при цефуроксим

Заключение: поради ниското качество на проучванията не може да се докаже със сигурност ефективността на антибиотичното лечение и повлияването на ХРС в сравнение с плацебо.

Антибиотично лечение повече от 4 седмици на ХРС

Макролиди - азитромицин, кларитромицин, еритромицин

От включените проучвания не се вижда подобрене на симптомите при продължително лечение с антибиотици в сравнение с назалните кортикостероиди и хирургичното лечение. Възможни са странични ефекти от страна на ССС.

Локални антибиотици за външно приложение

Идеята е за лечение на трудно повлияващи се и рецидивиращи ХРС поради потенциално образуване на биофилм. Не дават подобрене на симптомите, но спомагат за ерадикацията на St. Aureus (Мупироцин) в сравнение с орални антибиотици. Поради малкото на брой проучвания е трудно да се даде препоръка.

Назални кортикостероиди

Ефективни и безопасни при лечението на ХРА (особено с назална полипоза). Прилагани преди оперативно лечение намаляват размерите на полипите, след оперативно намаляват вероятността от рецидив. Няма разлика между различните видове назални кортикостероиди в ефекта им.

Има данни, че по-високи дози водят до по-добър ефект, но броя на проучванията са малко, трудно е да се направи заключение. Назални кортикостероиди приложени под формата на иригация или капкова форма (особено при оперирани ФЕСХ болни) показват по-добър ефект в сравнение със спрей формите. Броя на проучванията е малък и не може да се направи заключение

Имланти освобождаващи кортикостероиди

Има различни форми - разтворими, неразтворими с различна продължителност на приложението (според проучванията 1-2 седмици до 1 месец). Поставят се след синус хирургия в етмоидалните клетки (изчистени). Няма ефект върху качеството на живота и облакчаване на симптомите, но имат ефект върху ендоскопската картина.

Кратък курс системни кортикостероиди (7-21 дни)

Комбинация от назални кортикостероиди и системни има доказан положителен и дълготраен ефект върху хроничния риносинусит (особено с назална полипоза). Бързо се възстановява обонянието. Особено добри ефекти при пациенти с еозинофилия. Съветват се по 2 кратки курса годишно към лечението с назални кортикостероиди.

Антихистамини

Малък брой проучвания. Не може да се докаже ефекта на антихистамините върху ХРС!

Антилевкотриени

Цистеин левкотриените за медиатори, които имат роля в патофизиоло-

гията на ринита, астмата и вероятно хроничния риносинусит с носна полипоза. Изследван е само монтелукаст.

Съветът е да не се прилага освен в случаите, когато е невъзможно да се прилагат кортикостероиди.

Деконгестанти

Прилагат се единствено в комбинация с назален кортикостероид, за да се предотврати медикаментозния ринит (2 седмици след приключване на приложението на α -адреномиметика да се продължи приложението на кортикостероида). Подобрят носното дишане и да се използват само при нужда.

Физиологичен разтвор

Има доказан положителен ефект върху функцията на носната лигавица. Назалният душ е по-ефективен от назалния спрей (навлиза и в синусите). Изотоничният разтвор е по-добър от хипертоничен.

Добавянето на Ксилитол (естествен антибактериален агент), натриев хиалуронат (тонизира лигавицата), ксилогликан (защитава лигавицата от колонизация) и може да имат позитивен ефект.

Аспириново лечение след десенсибилизация

Препоръчва се десинзебилизация с постепенно увеличаваща се доза Аспирин пер ос - докато се стигне поддържаща доза 625 мг *2, което води до явно и трайно клинично подобрене.

Има странични ефекти, свързани с постоянното приложение на аспирин. Изисква се стриктно спазване на режима. Приложена диета със ниско съдържание на салицилати също води до подобрене.

Антимикотици

Локалните и системни антимикотици нямат положителен ефект при лечението на ХРС.

Анти Ig-E

Доказана е връзка между високите нива на IgE и ХРС. Омалилизумаб има положителен ефект върху симптомите и клиничната картина. Резултатите са обещаващи и съответстват ползването при пациенти с ХРС и носна полипоза.

Анти IL-5

Участва в диференциацията на миелоцита в еозинофил. Има по-голяма концентрация в полипите. Меполизумаб: при пациенти, които не се повлияват от стандартната терапия са показани за лечение с този препарат.

Анти IL-3 и IL-4

Това са медиатори на възпалението и имат доказан положителен ефект. Дупилумаб е единственото моноклонално антитяло, което е одобрено за лечението на ХРС с назална полипоза в момента.

Пробиотици

Няма данни за ефективност към момента сравнено с плацебо.

Мукозно-активни препарати

Това са: муколитици, мукокинетици, мукорегулатори, експекторанти.

Има нисък брой изследвания, поради което не може да се препоръчат.

Билкова терапия

Само две изследвания, които показват значителен положителен ефект върху симптомите. Не може да се даде препоръка.

Китайска медицина и акупунктура

Данните не показват положителен ефект от тези видове терапия.

Капсаицин

Действа върху С - влакната и модулира назалната хиперреактивност като е възможно да предотврати рецидив на носната полипоза. Съобщава се за положителен ефект върху симптомите и клиничната картина на ХРС. Счита се за опция.

Инхибитори на протонната помпа при пациенти с ГЕРБ

Смята се, че има връзка между ГЕРБ и ХРС (интраназална колонизация на Хеликобактер пилори или рефлукс към носа). Поради малкия брой проучвания и възможните странични ефекти от продължителното приложение на инхибиторите на протонната помпа се съветва да не се прилагат при лечението на хроничния риносинуит.

Бактериални лизати

Бронховаксом - едно проучване съобщава за намаление на гноетечието от носа. Има нисък брой проучвания към момента и не може да се даде препоръка.

Хомеопатия

Липсват данни. Против приложението на хомеопатията при ХРС.

Фототерапия

Фокусирана ултравиолетова светлина-аптоза на еозинофилите и Т-лимфоцитите, поради което не може да се даде препоръка.

Филгастрим - рекомбинантен гранулоцит стимулиращ фактор. Прилага се при имунокомпрометирани пациенти и няма подобрение след приложението.

Имунотерапия

Данните не подкрепят приложението ѝ при лечението на ХРС, особено постоперативно!

Потенциални бъдещи насоки

Фокусират се върху медиаторите на възпалението и различни разстежни фактори: GATA 3 - DNzyme; Anti Siglec 8; Anti -OX04L; Anti - TNF-a; Anti IL-17 (муковисцидоза); Anti - CXRC 2; Anti GM - CSF/IL-3/IL-5; Anti TSLP - стромален тимусен лимфопоетин; IL-25; Anti-IL33; Бифазни анти-тела; Anti-IL7R (CD127); Anti DP2/CRTH2; *бактериофаги и анти-биофилм агенти.*

Медикаментозно лечение при бременни

Препоръките са да се продължи с назалния кортикостероид, подходящ антибиотик при екзацербация или ОРС и да се прекрати десензибилизаци-ята от аспирин и лечението с него.

6.2. Хирургично лечение на ХРС

6.2.1 Ендоскопска хирургия

6.2.1.1. Предоперативно извършване на КТ-важно ли е скенирането преди операцията?

Към днешна дата, предишни издания на EPOS и други препоръки не предоставят ясни насоки относно най-подходящото време за извършване на КТ. Според критериите на Американския колеж по Радиология извършването на КТ без контраст се смята за основен метод на избор при диагностиката на ХРС. До този момент КТ скениране като диагностична подготовка се практикуваше в някои случаи, а в други не. Напр. при пациентите, при които ендоскопската находка потвърждава диагнозата извършването на КТ изследване се запазва до момента, в който предстои да се извърши оперативната интервенция, освен ако не са изяви някои необичайни признаци, като например мукоцеле.

КТ скенирането непосредствено преди оперативната интервенция е задължително, за да се потвърди наличието на заболяването и неговия обхват.

КТ скениране непосредствено преди оперативната интервенция е задължително, за да се потвърди наличието на заболяване и неговия обхват както и да се идентифицират евентуални анатомични вариации, които биха могли да доведат до риск от развитие на усложнения. Изискват се мултипланарни проекции, за да се придобие пълна представа за анатомията. Публикувани са серия от системи за по-добра предоперативна интерпретация на изображението. CLOSE системата е широко използвана.

C - Lamina cribrosa-трябва да се оцени дебелина и асиметрия

L - Lamina papyracea - проверява се за дехисценции

O - наличие на клетка на Оноди (сфено-етмоидална клетка)

S - сфеноидален синус - проверява се за дехисценция на кост, покриваща p.orticus и каротидната артерия

E - етмоидални артерии - трябва да се определи разположението на предната и задна етмоидална артерия спрямо базата на черепа

В случай, че не са провеждани оперативни интервенции не е необходимо да се повтаря предходно направената КТ. Само едно проучване е потвърдило това до този период: Хуанг и сътрудници изследвали 56 пациента, които повторили образното изследване преди ендоскопската синус хирургия със среден интервал от 782 дни. Установено е, че няма съществена разлика в образното развитие на болестта, измерено по Лунд-Макей точковата система и повторението на образното изследване не променя планирания обем на оперативната интервенция.

6.2.1.2. Предоперативна подготовка - в какво трябва да се състои тя, за да оптимизира хирургичното поле и изхода от лечението?

По-силното кървене по време на операцията на синусите може да има за резултат увеличено оперативно време, създаване на допълнителни труд-

ности, което от своя страна да доведе до потенциално сериозни усложнения. Кървенето по време на функционалната ендоскопска синус хирургия се оценява чрез измерване на количеството на кръвозагубата, въпреки че това е малко суров метод и оценката на хирурга относно качеството на оперативното поле и оперативното време.

Методи, чрез които могат да се намалят рисковете от кървене са преоперативно преустановяване на приема на медикаменти, които могат да предизвикат такова, като например антикоагуланти и/или аспирин, НСПВС, въпреки че не сме уведомени за проучвания относно ендоскопската синус хирургия, които да доказват различия. Въпреки че извършен мета-анализ относно реоперациите поради кървене след тонзилектомия показва значително увеличение на същите в групата, приемаща аспирин.

6.2.1.2.1. Кортикостероиди:

Доказано е, че силното възпаление увеличава и риска от кървене по време на операция. *Предоперативната употреба на кортикостероиди подобрява качеството на оперативното поле и общата продължителност на операцията.* Различни проучвания направили оценка на ефекта на кортикостероидите по време на операцията. Две от тези проучвания използвали системни кортикостероиди 5-15 дни преди операцията. Едно проучване използвало кортикостероиди 5 дни преди и 9 дни след операцията и едно използвало кортикостероиден назален спрей за период от 4 седмици преди операцията. Всички проучвания докладвали за налична кръвозагуба. Едно от проучванията не е докладвало за промяна от утвърдените стандарти и едно не е пресметнало изобщо общата кръвозагуба. Три от проучванията могат да бъдат комбинирани в мета-анализи показвайки значителна, но по-скоро ниска средна редукция на кръвозагубата-около 54 мл.

За финал данните, които публикувахме от две от нашите четири проучвания относно ефекта на кортикостероидите върху общата продължителност на операцията показват, че общата продължителност на операцията намалява значително - редукция в порядъка на 14 минути.

В заключение: *Употребата на кортикостероиди намалява количеството на кървене по време на операция, общото оперативно време и подобрява качеството на оперативното поле.* Този ефект се е наблюдавал при едно проучване с локални кортикостероиди и три със системни. Дали има наличие на сумарен ефект на системните кортикостероиди и употребата на локални е все още неясно. *EPOS групата съветва да се използват назални кортикостероиди преди ендоскопска хирургия на синусите.*

Няма други медикаменти, които доказано да променят оперативното поле и крайните резултати. Антибиотиците не са показани!

По време на самата операция могат да се използват различни медикаменти, които да подобрят оперативното поле.

6.2.1.3. Индикации за оперативно лечение - какво доказателство имаме за това кога е точният момент за операция?

Принципът, че към оперативно лечение трябва да се преминава само при пациенти рефрактерни на всякакво друго лечение не важи откакто ендоскоп-

ската синус хирургия беше представена. Липсва яснота по въпросите какво представлява адекватната медицинска терапия (клас медикаменти, начин и продължителност на приложение), значението на комплайнса на пациента към лечението и определянето на неуспех в същото.

Има няколко опита в литературата за стандартизиране на индикациите за операция. Обзор от системни проучвания обобщава резултатите от 387 публикувани такива за период от 5 години. Според него само при 21% от пациентите е назначена медицинска терапия преди оперативната интервенция. Медицинската терапия включва локални интраназални кортикостероиди в 91% от пациентите (средна продължителност 8 седмици), системни кортикостероиди при 61% (за 18 дни), орални антибиотици при 89% (за 23 дни) и орални антихистамини при 11%.

Тъй като целта на оперативната интервенция е да подобри наличните симптоми, решението за операция трябва да се взема само при такива пациенти с проявени симптоми. Изключение правят тези, при които се развива дадено усложнение.

Проучване, изучаващо факторите, които подтикват пациента към желание за оперативно лечение (вкл. демографски, клинични, социални и лични) показват, че изборът на пациента за оперативно лечение се ръководи основно от тежестта на наличните симптоми. Предоперативни скали за симптомите могат да предвидят постоперативното подобрение и шанса за значителна промяна. Следоперативните скали могат да предвидят също и нуждата от операция ревизия.

Както по-рано се спомена КТ се счита за основно средство на избор преди извършването на ендоскопска операция. „Ако пациентът има подходяща анамнеза, подходяща находка при прегледа и подходящ образ при КТ, то тогава ендоскопската синус хирургия ще бъде индицирана и от полза”. В следващите 25 години не са се наблюдавали промени в това твърдение. В опит да определени индикации за операция, базиращи се на доказателства Рудмик създава методика с международен и интердисциплинарен панел от 10 експерта по хронични риносинуити. Оценени били 624 клинични сценария, 312 сценария относно хронични риносинуити с и без назална полипоза. За възрастни пациенти с некомплицирани хроничен риносинуит и назална полипоза се взе решение до ендоскопска синус хирургия да се прибегва тогава, когато Лунд-Макей скалата е с точни по-малко или равно на 1 на фона на минимум 8 седмици лечение с локални интраназални кортикостероиди и кратък курс от системни кортикостероиди. *За възрастни пациенти с некомплицирани хроничен риносинуит без назална полипоза до ендоскопска синус хирургия ще се прибегва тогава когато Лунд-Макей скалата е с точки по-малко или равно на 1 на фона на минимум осем седмици лечение с локални интраназални кортикостероиди и кратък курс от антибиотик, определен по антибиограма или по-дълъг курс от системен противовъзпалителен антибиотик. Тези критерии се считат за минимални и не всички пациенти, които ги покриват задължително трябва да се насочват за оперативно ле-*

чение. Те обаче могат да се използват за намаляне на ненужните оперативни интервенции. Проучване приложило тези критерии ретроспективно и установило, че при пациенти, които по начало оперативната интервенция била определена като „безсмислена“ действително показали несъществено подобрене в качеството на живот постоперативно.

Има значителни препоръки относно използването на интраназални кортикостероиди и спрейове за промивки. Понастоящем гайдлайните са единодушни в ползата от употребата им. От друга страна се срещат противоречиви мнения относно употребата на антибиотици и орални стероиди като част от адекватната медицинска терапия. Това е така поради различните доказателства в литературата и тревоги относно наблюдаваните странични ефекти.

6.2.1.4. Предвиждане на успеха на операцията:

Проучване относно това дали Лънд-Макей скалата може да се счита за предиктивна относно изхода от оперативното лечение при възрастни пациенти показва връзка между преоперативните точки от скенера и преоперативните и постоперативните точки от SNOT-22 скалата.

Лал и сътрудници опитали ретроспективно да включат различни характеристики, които биха могли да предвидят изхода от ендоскопската синус хирургия с помощта на клинични характеристики, КТ, хистологични изследвания и SNOT-22. 146 пациента, които претърпяли синус хирургия били разделени на различни степени на тежест на хроничния риносинусит без назална полипоза. Пациентите били разделени на клъстери от средно (клъстер А) до много тежки (клъстер D). Наличието на астма и еозинофилия са значително увеличени при хората от клъстер С. 3 месеца след ЕСХ всички групи били значително подобрили. След 3 месеца пациентите от клъстер С обаче се влошават. Като обобщение предоперативната скала за симптоми е показана като най-добър предиктор за успеха на операцията. Тези пациенти, които имат по-високи точки получават повече подобрене.

6.2.1.5. Извършване на операцията спрямо началото на развитие на симптомите-повлиява ли това изхода?

За да се определи значението на момента на операция върху резултатите от нея са проведени редица анализи върху данни от различни операции. Пациентите били разделени спрямо продължителността от началото на оплакванията им до първата процедура. Определени били три групи от пациенти: ранна група-по-малко от 12 месеца, средна група-12-60 месеца и късна група-повече от 60 месеца от началото на симптомите. 1493 пациента били разпределени в тези три групи-11,5% в ранна, 50,2% в средна и 38,2% в късна група. Пациентите от първа група не само че имали най-добри резултати, но и подобрието се запазило и след първите 5 години. Пациентите, които се подложили рано на операция спрямо първите им симптоми посещавали по-рядко своите лични лекари в следоперативния период и имали по-малка нужда от медикаменти по някакъв повод в сравнение със средната и късната група.

Също така било изследвано и влиянието на извършването на операцията върху развитието на астмата. Според американски и английски източници се наблюдава редукция в честотата на новодиагностицирани с астма пациенти след операция и се наблюдава редукция при тези, които са се подложили по-рано на оперативна интервенция.

Шведско проучване също доказало, че пациенти, които са се оперирали по-малко от 12 месеца след поставянето на диагнозата имат най-добри следоперативни резултати. Общото заключение от повечето направени проучвания е, че увеличеното време преди пристъпването към ендоскопска синус хирургия е свързано с по-лоши следоперативни резултати. Механизмът за това не е напълно изяснен.

6.2.1.6. Влияят ли типът и обемът на операцията на резултатите от нея?

Много акроними са били приложени към функционалната ендоскопска синус хирургия от нейното създаване през 1980-та с цел да се определи нейният обем. Публикации от 1996-та сочат, че минимално инвазивна за синуса техника е консервативният подход, който включва проста вентилация на синусите и се счита, че е подходящ дори при тежки случаи и поради тази причина някои продължават да го използват дори и в днешната практика. Въпреки това може би селектирани случаи с ниско агресивни подтипове на хроничен ринусинуит могат да бъдат подходящи за използването на тези минимално инвазивни синусови техники. Основният защитник на тези техники е Петер Каталано от Масачузетс, който първи публикува проучване през 2003^{-та} година, в което са включени 88 пациенти, които са преминали минимално инвазивни синусови операции. Това проучване включва пациенти в различна възраст - от 4 до 81-години, като броят на мъжете и жените е еднакъв. Пациентите са средно проследявани по две години като на края на тези 2 години само при 6% се наложило ревизия на тази минимално инвазивна синус хирургия и след нея те също били с подобрение.

6.2.1.6.1. Максиларен синус:

След предна група етмоидални клетки максиларният синус е най-често засегнатият при всички форми на синус хирургията независимо от нейния обем. Уандуонгтам изучава различията в степента на проходимост между голяма средна меатална антротомия и операции, при които не се засяга нормалният отвор на максиларния синус при пациенти с хроничен ринусинуит с назална полипоза. Разгледани били 60 случая с еднакво разпространение на полипозата. Степента на проходимост била 71.7-85% при меаталната антротомия сравнена с 61.7-65% при нормален отвор на максиларния синус. Статистически значима разлика се наблюдавала само в оценката на ранната фаза. 36 от 60 случая (60%) имали добри резултати с адекватно разширени отвори без инфекции и без повторна поява на полипозата при крайното оценяване. Новопоявили се и малки полипи (степен 1 полипоза) е основен фактор за успеха на операцията при пациенти с хроничен ринусинуит с назална полипоза. Добрият дренаж на синусите е строго зависим от степента

на рецидив на полипите, което от своя страна води до блокаж.

Други проучвания сравняват дали размерът на отвора (малък <6mm и голям >16mm) при меаталната антротомия има влияние върху облекчаването на симптомите на хроничния максиларен синусит (обструкция, главоболие, секреция от носа). Постоперативният размер на отвора на синуса не влияе върху изхода на заболяването. Персистиращ аксесорен остиум на максиларния синус обикновено предвещава лоши следоперативни резултати.

Бюн и Лий сравняват частичната и тотална резекция на процесус унци-натус при 25 пациента с едностранен максиларен синусит (хроничен максиларен, гъбичен, антрохоанален полип и одонтогенен синусит). Хроничните риносинусити с назална полипоза били изключени от проучването. Долната част на процесуса била премахната в първата група. Времето за извършване на операцията, оздравителният период и следоперативните компликации като например образуване на синехии в среден носов ход били сравнени при двете групи. Частичната унцинаектомия се показала с по-нисък процент на усложнения и по-бързо оздравяване. Резултатите относно подобрене на симптомите или състоянието на максиларния синус постоперативно не били проверени чрез образни изследвания или ендоскопски.

Важно е да се отбележи, че нито едно проучване не е имало насоченост към нормалната физиология на максиларния синус. Основен фактор е дали естественият отвор на синуса е способен да извършва своята функция като част от пътя на мукоцилиарния клирънс, защото клирънсът се движи винаги в посока към него, независимо от размера на антротомията.

Друго проучване сравнява ограничения достъп с по-разширен такъв. Ограниченият достъп включва инфундибулотомия, премахване на bulla ethmoidalis и антростомия на максиларния синус. Разширеният достъп от своя страна включва инфундибулотомия, етмоидектомия, сфеноидотомия, отваряне на recessus frontalis, антротомия на максиларен синус и резекция на средна носна конха. Авторите стигнали до извода, че по-ограниченият достъп е свързан с по-малко компликации при хирурзите с малък опит и все пак успяват да постигнат добра вентилация и дренаж.

Проучване направено през 2013-та в Южна Корея сравнява пункцията на fossa canina с меаталната антротомия. То включва 25 пациента с тежко изразен едностранен максиларен синусит. Резултатите били сравнени чрез различни скали предоперативно и на 3-ти, 6-ти и 12-ти месец след оперативната интервенция. И двете групи показали следоперативно подобрене. Значително намалено било изтичането на секрети от носа, лошият дъх и постназалното изтичане на секрети по задна фарингеална стена. Предимството на меаталната антротомия се изразява в това, че при нея се осъществява почистване на променената от възпалението мукоза, което е невъзможно при пункцията на максиларния синус през фосата.

6.2.1.6.2. Етмоидален синус:

Малко проучване публикувано през 2017-та изследва отварянето на етмоидалните клетки с щанца при 10 пациента с хроничен риносинусит без назална полипоза, при които консервативното лечение не е дало резултати. При проследяването 90% от „пунктираните“ етмоидални клетки от предна и задна група били отворени. Стеноза се наблюдавала в 28%. Този метод обаче

се нуждае от допълнителни проучвания и изследвания.

6.2.1.6.3. Обонятелна цепка:

Рандомизирано проучване изследва ролята на почистването на обонятелната цепка с микродебридер по време на ендоскопска синус хирургия при пациенти с хроничен риносинуит с назална полипоза за достигане на подобри обонятелни резултати следоперативно. Пациентите били изследвани чрез скали в началото и на 6-тия месец. 17 човека били изследвани като били разделени в две групи-такива при които обонятелната цепка останала неоперирана и такива при които било осъществено хирургично премахване на полипите. Всички параметри се подобрили при тези, при които цепката е била оперирана и само един при тези, при които не е била. Изследването на 17 човека не е достатъчно сигнификантно, но показва, че внимателно почистване на обонятелната цепка е ефективно в подобряването на обонятелната дисфункция при пациентите с хроничен риносинуит и назална полипоза.

6.2.1.6.4. Радикални техники

Кохортно проучване през 2016-та съобщава, че разширената ендоскопска синус хирургия включва резекция на средна и горна носна конха както и тотална етмоидектомия. 47 пациента с хроничен риносинуит и назална полипоза в комбинация с астма се подложили или на ендоназална синус хирургия или на по-малко радикална функционална синус хирургия.

Резултатите отчетени след година показали, че обонянето било значително подобрено при тези претърпяли ендоназална синус хирургия. Ендоскопският образ също бил подобрен при тази група, но като цяло нямало други разлики между двете групи.

Това проучване било прекалено малко и без рандомизация и извършване на олфакторни тестове няма толкова голямо значение.

119 пациента с хроничен риносинуит с назална полипоза били разделени на две групи: класическа ендоскопска меатална антротомия и ендоскопска радикална антректомия. Описанието на последната включва медиална максилектомия,мега-антротомия през среден носов ход и пункция на fossa canina. Антротомията в долните части достигала до нивото на долен носов ход (с резекция на средната част на долна носна конха) и отгоре до пода на орбитата. Имало значителни разлики между двете групи: 32 % от пациентите с меатална антротомия били сметени за „хирургичен провал” в сравнение с 14,5% от групата с радикална антректомия.

Джейкъб и сътрудници сравнили резултатите при 40 пациента с хроничен риносинуит лекувани с операция по Калдуел-Люк с 40 пациента с извършена меатална антротомия. Около 77,5% от участниците имали и назална полипоза. След 12 месеца около 44% от пациентите от първата група и 89% от пациентите от втората съобщили за подобрене.

Това категорично показва,че ендоскопската меатална антротомия е по-добра от Калдуел-Люк операцията с лечението на пациенти с хроничен риносинуит и назална полипоза. Достъпът по Калдуел-Люк не бива повече да

бъде част от рутинната синус хирургия.

По-старо проучване включващо 150 пациента показва, че докато и и двата оперативни достъпа довели до подобрене в симптомите се наблюдавала стеноза на остиума на синуса при 31,4% от пациентите с Калдуел-Люк и 18,6% при тези с ендоскопска техника. Като допълнение 41% от пациентите с Калдуел-Люк имали проблеми с промяна в чувствителността на бузите и 23% усещали силна болка.

Важно е да се отбележи, че 16 хирурга използвали достъпа по Калдуел-Люк докато само един работил с ендоскопска техника.

Медиалната максилектомия се счита за основен метод за Уедууд и сътрудници, но само при пациенти, при които основната операция е била неуспешна.

6.2.1.6.5. Разширени техники за фронтален синус:

Алшариф и сътр. провели ретроспективно кохортно проучване на 50 пациента с хроничен риносинусит с назална полипоза.

При пациентите, при които била осъществена пълна резекция на мукозата във всички синуси включително и фронталните чрез Драф III се установило, че процентът на рецидиви за период от 30 месеца след операцията бил значително редуциран.

Това е нов подход, който се нуждае от допълнително изучаване и тук не е ясно дали по-добрите резултати се дължат на отстраняването на мукозата или на по-широкия обхват на достъпа. Това има нужда от доуточняване.

През 2003 г. била проучена хирургична процедура описана като фронтална синусотомия, фронтален дрилаут, ендоскопски модифицирана Лотроп процедура, Драф I, II и III, транссептална фронтална синусотомия и процедура за запазване на фронталния синус. Изследваните лица били 44 и средният период за проследяване бил 23.6 месеца.

Процентът на хирургичен успех варираше между 50 и 100%. За жалост поради ограничената литературната база данни по това време има съвсем малко, което може да се извлече като заключение.

Абузей направил мета-анализ относно използването на Драф III след неуспех на нормалната ендоскопска хирургия. Въпреки, че този мета-анализ доказва, че Драф III достъпът е по-добър избор при неовладяващ се фронтален синусит и след неуспех на ендоскопската операция, то не бива да се заключава, че той трябва да бъде първо средство на избор.

6.2.1.7. Препоръки относно необходимостта от по-радикална оперативна интервенция:

По въпроса дали всички синуси трябва да бъдат отворени независимо от разпространението на процеса или само засегнатите от него разсъждава Деконт в неговото проучване.

Постигнатите от тях резултати им позволява да сравнят 147 обекта, подложени на „фулхаус“ хирургия с 164 обекта, при които обемът на операцията бил насочен към по-малко от всички синуси. ”Пълната“ група имала значи-

телно по-висок процент на пациенти с астма, аспиринова чувствителност и назална полипоза. Те също имали увеличена средна честота на подобрение в различни тест скорове.

Използването на операция с по-голям обем при хроничните риносинусити без назална полипоза като Драф III или медиална максилектомия не е оправдано предвид естеството на патологията.

Мисълта на хирурга трябва да се насочи към въпроса каква е желаната цел при конкретния пациент. Дори при пациентите с назална полипоза проучванията сочат в посока към употреба на основна хирургия като трябва да се подхожда с особено уважение към фронталния синус, където консервативният подход се смята за по-подходящ.

6.2.1.8. Какво значение има съпътстващата патология?

6.2.1.8.1. Септопластика:

Проучване включващо 26 пациента твърди, че извършването само на септопластика при хроничен риносинусит може да бъде по-ефективно от извършването и заедно с ендоскопска операция. То използвало въпросник с 14 въпроса и КТ точки, за да сравни двете групи и стигнало до извода, че 93% автоматично се почувствали по-добре от извършването само на септопластика в сравнение с 81% от втората група, при които била извършена и ендоскопска операция. Друго проучване категорично отсъдило в полза на другата група особено за случаите с назална полипоза.

При извършването на ендоскопска операция има три въпроса, които хирургът следва да обмисли относно девириания септум:

- *Води ли девиацията до значително нарушение в дишането?*
- *Пречи ли тя на адекватния достъп до синусите по време на операцията?*
- *Ще доведе ли коригирането на преградата до по-добра постоперативна грижа?*

Множество проучвания сочат, че извършването и на септопластика води до подобрение в много от показателите на различни скали.

6.2.1.8.2. Хирургия на конхите:

Проучванията относно хирургията на конхите са ограничени. Има проучване, което се занимава с два различни метода на хирургия на конхите по време на ендоскопска синус хирургия. 54 пациента с хроничен риносинусит били рандомизирани. При едната половина се извършила операция с фрактуриране на ос турбинале и радиочестотна аблация, а при втората група само фрактуриране. Точките в различните скали били значително подобрени при групата с аблация.

6.2.1.8.3. Едновременно извършване на септопластика и операция на конхите:

Данни от статистика на английска болница показват, че през 2017-2018-та през болницата са преминали 11177 случая на пациенти с хроничен риносинусит и назална полипоза. При 6% от тях използваният метод за лечение бил

септопластика и хирургия на конхите, при 13% само септопластика и при 11 само хирургия на конхите. За тези пациенти с хроничен риносинуит без назална полипоза от 3876 пациента 12% се подложили на септопластика и операция на конхите, 16% на септопластика и 14 само хирургия на конхите. Данните сочат, че и при двата случая на хроничен риносинуит в около 33% методът на избор бил комбинация от двете.

6.2.1.9. Силови инструменти (powered instruments):

Сравнени били силовите инструменти със стандартните инструменти използвани при хирургията на синусите. Това което значително се подобрило при първата група със силови инструменти било обонянието. Оперативното време, условията на работа също били по-добри при пациентите, при които били използвани силови инструменти. Наблюдавано било още и подобрене спрямо образуването на мукоза.

По-актуално проучване сочи, че няма голяма разлика в резултатите при пациенти, при които били използвани конвенционални инструменти и силови такива, като напр. микродебридер. Опасенията, че хистологичните материали, които са били взимани с микродебридер няма да бъдат подходящи за хистологично изследване се опровергаха.

6.2.1.10. Балонна синупластика:

Изследвани били пациенти с хронични промени ограничени до максиларния синус с и без засягане на етмоидални клетки. При 50 пациента от общо 92 била направена балонна синупластика. Следоперативния период се показал със значително подобрене. Следоперативни усложнения като напр. епистаксис или употреба на аналгетици били значително понижени при пациенти с балонна синупластика. Смята се, че това важи особено за пациенти със средно изразени възпалителни промени.

6.2.1.11. Стентове съдържащи лекарства

6.2.1.11.1. Назални тампони, напоени с лекарство:

Тези стентове са скъпи. Те са напоени с медикаменти като например различни кортикостероиди. Различни проучвания доказват, че водят до подобрене. Поставят се по време на ендоскопската оперативна интервенция. Сравнени били резултатите при пациенти от две групи: при първата пълнителят бил напоен с кортикостероид, а при другата с хидратиращ носната лигавица медикамент. Пълнителят бил свален след два дни и при двете групи, а пациентите били оценени ендоскопски на третата седмица. При първата били наблюдавани значително по-малко крусти и оток, докато при втората група само количеството на отока било по-малко.

6.2.1.11.2. Поставяне на стент интраоперативно:

Освобождаващите стероид импланти на Пропел съдържат мометазон и се използват за подобряване на следоперативните резултати при пациенти с операция на фронталния синус. Изследвани били 160 пациента, при които

в едната ноздра бил поставен имплант, а в другата не. Резултатите сочат, че поставянето на тези импланти значително намалява нуждата от постоперативни интервенции (отстраняване на негодни тъкани, адхезии и др). Нуждата от прием на орални ГКС също била намалена. Наблюдавано било още и увеличение на размера на отвора на фронталния синус.

Други проучвания с различни търговски медикаменти, изработени на същия принцип и сравнени с контролна група също показали добри резултати в полза на тези стендове.

6.2.1.11.3. Поставяне на стент в амбулаторни условия:

Създадени били и други типове стентове специално за амбулаторните практики. Един от тези препарати е Синува имплантът, който доставя 1350µg мометазонов фуроат до етмоидалните клетки за период от 3 мес. Поставя се под местна анестезия и е метод на избор при пациенти, при които различни типове лечение не са довели до успех. Значително подобрене се наблюдавало спрямо назалната обструкция и повторното развитие на полипи. Установените и преди това резултати се потвърдили. Не е регистрирано подобрене спрямо лицевата болка. Синува имплантът трябва да бъде премахнат след три месеца. Той се прилага само при пациенти, претърпели оперативна интервенция.

Друг такъв препарат е Лира, който се използва за период от 6 месеца и може да се използва при различни типове пациенти, не само при тези, при които всички други методи са били неуспешни. Поставя се в среден носов ход под местна анестезия и бавно се увеличава. Този тип медикаменти имат нужда от по-обстойно тестване.

6.2.1.12. Тампони и спейсъри:

Към момента използването на тампони и спейсери остава до голяма степен въпрос на предпочитанията на хирурга. Те могат да бъдат разделени на неабсорбиращи и абсорбиращи материали включително гелове и други хемостати, които се поставят в носната и/или кухините на синусите.

6.2.1.12.1. Гелове, хемостати и абсорбируеми превръзки:

Само четири проучвания сравняват използването на фибриново тъканно лепило и назални тампони. Резултатите били разнородни. Използването на тампони се прилага само срещу кървене, а фибриновото лепило за намаляне на обструкцията и гранулациите. Карбоксиметилцелулоза (под формата на гел) била оценявана в едно проучване, но страната при която гелът бил използван не показала подобрене спрямо другата страна.

Желатинов продукт, наречен Кутанпласт бил изучаван при 100 пациента с хроничен риносинуит. Той бил поставен в едната ноздра и се доказал като ефективен за избягване на постоперативно кървене и е свързан с по-малко дискомфорт за пациента.

Зао и сътр. направили проучване относно използването на резорбируеми тампони, напоени с кортикостероид. Такъв препарат е Назопор. Той бил премахнат след 14 дни. Изследвания установили, че този тип препарати имат

най-добър ефект когато 8ml се напоят със стероид и се оставят за 2 седмици. Наблюдавано било значително редуциране на отока на мукозата. Всички проучвания дават надежда относно използването на този тип медикаменти след ендоскопска хирургия на синусите и водят до значително по-добри резултати.

6.2.1.12.2. Спейсъри и нерезорбируеми тампони:

Въпреки че съществуват богата гама от продукти в търговската мрежа, спейсърите могат да бъдат направени по евтин начин като се използват прости назални тампони и хирургични ръкавици. Направено било проучване сравняващо използването на тампон с и тампон без пръст от ръкавица. Резултатите са в полза на първата група, която е свързана с по-голям комфорт за пациента. Използването на назални плаки действително понижали процента на следоперативни адхезии, но било свързано с по-голям дискомфорт за пациента и по-силно изразена назална обструкция в следоперативния период.

Мета-анализ сравняващ резорбируемите тампони и нерезорбируемите такива показва, че няма голяма разлика относно влиянието върху симптомите.

Редукция на постоперативното кървене: няма разлика при сравнението на резорбируемите тампони и оставянето без тампони, но са малко по-ефективни от нерезорбируемите тампони. *Редукция на постоперативните синехии:* резорбируемите тампони са по-ефективни отколкото нерезорбируемите или оставянето без тампони изобщо. Нерезорбируемите тампони са по-ефективни от оставянето без никакви. *Редукция на постоперативния контрол:* резорбируемите тампони са по-ефективни от нерезорбируемите.

6.2.1.13. Роля на образните изследвания и роботиката

6.2.1.13.1. Образна диагностика, компютърна навигация и реален образ:

Използването на компютърна навигация (образна хирургия) все повече се увеличава и се подкрепя от различни гайдлайни.

Състояния, при които компютърната навигация е подходяща са:

- операции-ревизии
- нарушена анатомия вследствие вродени дефекти, от постоперативен или травматичен произход
 - синоназална полипоза
 - патология, обхващаща всички групи синуси
 - болест, засягаща базата на черепа, орбитата, оптичния нерв или каротидната артерия
 - риноликворея или състояния, при които има дефект на база на черепа
 - синоназални неоплазми

По отношение на оценката на ролята на образната хирургия (IGS) или компютърно подпомагана хирургия на синусите (CASS), ключови проблеми за справяне са:

- Нейната роля за намаляване на процента на усложнения

- Нейната роля за подобряване на клиничните резултати
- Стойността и в обучението
- Нейната икономическа ефективност

6.2.1.13.1.1. Процент на усложнения при образната хирургия:

Направени били множество проучвания, но те не довели до статистически значими разлики интра или постоперативно. Единствената забележима разлика била, че при хирургията подкрепена с образни изследвания значително е намалял процентът на ятрогенната риноликворея. Проучванията относно кръвозагубата, продължителността на операциите и следоперативния период показали, че по отношение на кръвозагубата и времетраенето на операцията образната хирургия няма преднина. Следоперативните усложнения обаче били по-малко.

6.2.1.13.1.2. Клинични резултати при образната хирургия:

Направени били проучвания по отношение на качеството на живот при различните типове операции. И при нормалните и при операциите подкрепени с образи се наблюдава подобрене като цяло. Но при втория тип то било значително по-голямо. Същото проучване било направено от различни екипи като повечето от тях обаче не намерили подобрене в точките от различни скали.

Едно от ключовите предимства на ръководството на образната хирургия е засилването на кривата на обучение при преподаване на ендоскопска синус хирургия.

6.2.1.13.1.3. Тренировъчна стойност на образната хирургия:

Малък брой изследвания са адресирани към стойността на образната хирургия по отношение на обучението. Теодораки и сътр. публикували проучване, при което сравнили стресовите нива по време на операция, подкрепена с образи и такава без. Сравнени били сърдечна, дихателна честота и ЕМГ образ. Установено било, че при неопитните хирурзи стресовите нива все пак били високи. Понижени били само при тези, които са правили над 30 ендоскопски операции. Продължителността на образните операции е подълга. Въпросниците, които били попълнени от операторите разкрили, че хирургът е готов да поеме по-голям риск когато участва в този тип операции и че чрез тях се осигурява по-добро познаване на анатомията.

Този метод става все по-достъпен за ринолозите като дава милиметрична точност. Различни системи предлагат различни свойства като например цели, към които хирургът иска да се насочи и „анти-цели”, които да избягва като напр. определени структури. По този начин се предотвратяват усложнения.

6.2.1.13.1.4. Ефективност на разходите при образната хирургия:

Допълнителни проучвания по тази точка трябва да бъдат предприети. Установено беше, че предимствата на образната хирургия надхвърлят риска и по този начин надхвърлят разходите.

6.2.1.14. Процедури в амбулаторни условия:

Наблюдава се тенденция за извършване на все повече процедури и оперативни интервенции в амб. условия - като напр. полипектомия, поставяне на стент, балонна синупластика. Сравнени били резултатите от операции направени в болнични и амбулаторни условия и те били по-добри при пациентите оперирани в болницата. *Извършването на манипулации в кабинет трябва да се прилага само при добре подбрани пациенти.*

6.2.1.15. Постоперативни интервенции, напр. почистване

6.2.1.15.1. Постоперативно почистване:

Постоперативното почистване на оперативната кухина също е тема на различни проучвания. Резултатите били различни, но при много от тях станало ясно, че то води до намаляне на процента на адхезии в следоперативния период. Две проучвания обаче показали, че тази манипулация е свързана с повече следоперативна болка.

6.2.1.15.2. Промивки с физиологичен разтвор:

Използването на физиологичен разтвор показва по-добри резултати по отношение на симптоми. Риск от нежелани реакции също не се наблюдава. Употребата му може да започне 24-48 часа след операцията. По-добри резултати се наблюдават и по отношение на оздравителния период и ендоскопския образ.

6.2.1.15.3. Интраназални медикаменти:

Предвид факта, че хроничните риносинусити са хронични заболявания се изисква поддържащо лечение. Анализи относно ролята на назалните кортикостероиди като поддържащо лечение показват, че има подобрение на симптомите следоперативно и значителна редукция на рецидивите на полипите. Използват се различни групи кортикостероиди. Установено било, че пациентите с повишени еозинофили се повлияват по-добре. Подобрение се наблюдавало и относно назалната обструкция и възпалението. То също било редуцирано след 12 месеца.

6.2.1.15.4. Постоперативна употреба на антибиотици:

Няма данни употребата на антибиотици да води до статистически значими промени. Сравнени били две групи. Едната използвала локален кортикостероид, а другата локален антибиотик. Една година след оперативната интервенция било установено, че няма значима разлика между двете групи.

6.2.1.15.5. Постоперативна употреба на системни кортикостероиди:

Не се наблюдава разлика в симптомите при употреба на системни кортикостероиди следоперативно. Подобрение обаче се установява в ендоскопския образ. Трябва да се вземат предвид обаче рисковете, които крие употребата на системни кортикостероиди.

6.2.1.16. Как преценяваме дали сме постигнали успех или сме се провалили?

Трудно е да се определи кога една операция се счита за успешна. Необходимостта от реоперация обаче често се определя като неуспех. При оценяване на резултатите се взимат различни фактори като например подобряване на симптомите. Оценят се тези фактори, които водят до подобряване качеството на живот, напр. подобряване на астмата при пациенти с назална полипоза. За да се определи една операция като успешна се взима предвид „минималната клинично значима разлика”. Това е най-малката разлика в състоянието, която пациента може да определи като истинска промяна. При 65-75% от пациентите се наблюдава добър изход. Пациентите често приоритизират дадени симптоми като например възстановеното носно дишане. Това се отбелязва като най-важен симптом при 93% от хората. На второ място те поставят възвръщане на обонянието. Нуждата от реоперация не бива да се смята за абсолютен признак за неуспех особено при хронични заболявания.

6.2.1.17. Какви са резултатите от ендоскопска синус хирургия?

Голяма група от проучвания доказват, че ендоскопската синус хирургия води до значително подобрене в качеството на живот, намалена употреба на антибиотици и кортикостероиди и намалено количество болнични дни. Наблюдава се и редуция на употребата на риносинуитни продукти. Подобрене се наблюдава и при различни скали за риносинуитите. Има трудове, които осигуряват директно сравнение между оперативното и консервативното лечение (например с кортикостероиди). И двата типа лечение довели до подобрене на симптомите на хроничния риносинуит без назална полипоза. Това се наблюдавало в първите 12 месеца от рандомизацията.

Бломкуист сравнява оперативното лечение и оперативно в комбинация с консервативно. Той включва 32-ма пациенти, на които прави унилатерална ендоскопска хирургия като преди това от същата страна се е прилагал Преднизолон за 10 дни и Будезонид двустранно. Постоперативно употребата му продължила. След една година чрез КТ образ било доказано значително подобрене на оперираната страна. Значително подобрене при неопериранията страна не се наблюдавало.

Няколко проучвания били направени и при пациенти с рефрактерен хроничен риносинуит, които решили да се подложат на операция. Те били сравнени с такива, които решили да продължат с консервативното лечение. Групата, която претърпяла операция се показала със значително подобрене както в качеството на живот, така и по отношение на употребата на антибиотици и кортикостероиди. Тя била редуцирана. Редуцирани били и дните, в които пациентите отсъстват от работа/училище. Значително подобрене се наблюдава и по отношение на обонянието. Около 75% от пациентите с хроничен риносинуит страдат от нарушения в съня. Проучвания сочат, че сънят значително се подобрява след ендоскопска синус хирургия. Наблюдава се малка промяна по отношение на индекса апнеа-хипопнея.

Ефектът на ендоскопската хирургия на синусите върху долния респираторен

торен тракт е тема на много проучвания. Наблюдава се намаление на астматичните пристъпи и подобряване на контрола на астмата. Броят на хоспитализациите също намалял. При по-голямата част от пациентите било регистрирано намаляне на употребата на системни и инхалаторни кортикостероиди, както и бронходилататори.

6.2.1.18. Как да управляваме очакванията на пациентите?

Очакванията на пациентите трябва да се разглеждат с уважение - резултати от операцията, риск от усложнения, реоперация, възстановяване и връщане към нормални дейности, вероятни ползи от операцията и нужда от продължаващо лечение. Проучване относно опасенията на пациентите преди операция показва, че те са сравнително малки. Пациентите се опасават основно от евентуална нужда от реоперация и възстановителния период, през който ще трябва да чакат. *Пациентите трябва да бъдат предупредени какви са шансовете за успех на операцията базирани на предишен опит, тежестта на симптомите им, както и най-важните симптоми.* Различни фактори са предложени като предиктори на следоперативните резултати. Има фактори, които са свързани с по-висок шанс за подобрене, като напр. субтипозите на хроничния риносинусит с назална полипоза, както и фактори, които водят до по-голям шанс за неуспех-обезитет и безпокойство.

По-голямата част от пациентите могат да постигнат подобрене, независимо от демографските фактори. Най-голям предиктор е тежестта на заболяването преди операцията. При пациентите с тежка форма на възпаление показали по-малко подобрене на симптомите постоперативно. Смята се, че след време биомаркерите и по-добро ендотипизиране ще позволят по-точна преценка на изхода на заболяването. *Трябва да бъде ясно обяснено на пациентите, че целта на оперативното лечение е да се постигне добър контрол върху болестта, поради което следоперативно също ще има нужда от употреба на медикаменти.* Трайното излекуване често е нереалистична цел освен когато става въпрос за обструкцията на синуса. Пациентите трябва да знаят, че тежестта на симптомите им ще бъде намалена, но никога няма да бъде същата като при нормалната популация.

6.2.1.19. Следоперативно възстановяване - болка, връщане към нормалното ежедневие:

Очевидно е, че колкото по-малка е операцията толкова по-бързо е възстановяването. Различни проучвания сравняват употребата на различни типове НСПВС. Групите, при които болкоуспокояващите са назначени като редовна терапия се връщат към нормалния живот значително по-бързо отколкото тези, при които те са „до поискване”. Проучвания сочат, че употребата на резорбиращи тампони ще намали болката и дискомфорта свързан с операцията. Те водят до намаление на болката, както и по-малък процент на образуване на синехии, инфекции и оток.

6.2.1.20. Усложнения от операцията - остри и хронични:

Остри/периоперативни усложнения

Използването на силови инструменти води до увеличен риск от развитие

на наранявания. Такъв инструмент е микробридерът. Той не е единственият, който може да се превърне в източник на нараняване и ключът към избягване на това е извършване на преоперативна КТ.

Ключови области за потенциален капан включват:

- предни етмоидални артерии - в минимален брой случаи могат да лежат в костен „мезентериум“ под базата на черепа. Тук има много голям риск за нараняване особено при наличие на супраорбитална етмоидална клетка;

- клетка на Оноди-води до по-голям риск от нараняване на n.orticus по време на етмоидектомия/сфеноидотомия;

- дехисценция на ламина папирацеа-може да бъде установена на коронарна и аксиална КТ проекция. Това може да стане вследствие на експанзия на полипоидни маси;

- Хипоплазия на максиларен синус - като резултат е възможността ламината да лежи по-медиално в носа и да бъде наранена от хирурга тъй като той мисли, че навлиза в предни етмоидални клетки;

- Клетка на Халер-вижда се най-добре в коронарна проекция. Може да афектира навлизането в максиларния синус и етмоидалния инфундибулум;

- Дефекти на базата на черепа - при първа операция такава може да се наблюдава вследствие на преживяна травма или неврохирургична операция, когато има костно нарушение от големи полипоидни маси или при конгениални дефекти, напр.менингоцеле;

- Дехисценция на долна каротидна артерия - може да се наблюдава при сфеноидалните синуси. Прави артерията лесна за нараняване.

Дефектите на базата на черепа се представят с риноликворея до 180 дни или бактериален менингит до 30 дни. Орбиталните компликации се представят с диплопия, паралитичен страбизъм, нараняване на н.оптикус, епифора, орбитална хеморагия или слепота до 30 дни след операцията.

1-ва степен усложнения:

Увреждане на ламина папирацеа и орбиталната мастна тъкан. За щастие тези усложнения са редки, но ранното им разпознаване е ключово за избягване на трайни последствия. Най-често бива наранена медиална орбитална стена.

Епистаксис

Поставянето на носна тампонада се утвърждава като ключово в избягването на това усложнение. Използването на топъл физиологичен разтвор по време на операция е потенциален терапевтичен модификатор на оперативното поле и може да редуцира кръвозагубата по време на операцията. Това било доказано чрез проучване, при което интраоперативно бил използван топъл физиологичен разтвор на всеки 10 мин. Интраоперативната кръвозагуба била по-малка.

II-ра степен усложнения

Нараняне на назолакрималния канал! Увредата на назолакрималния канал е сравнително честа при ендоскопските операции. Отворът на максиларния синус обикновено лежи непосредствено зад дукта. Използването на

ендоскопи с по-голям ъгъл ще помогне на хирурга да избегне по-големи наранявания след премахването на процесус унцинатус.

Изтичане на гръбначно-мозъчна течност в носа (риноликворея)

Като допълнение към споменатите данни за причиняване на риноликворея по време на ендоскопска хирургия се добавят данните от скорошно проучване, спрямо което такава се наблюдава в около 13 % от случаите.

III-та степен увреждания

Нараняване на медиалния ректус! Тези усложнения обикновено настъпват когато е засегната ламината и е изпозван микродебридер. Ако наличието на орбитална мастна тъкан не се забележи навреме настъпва увреда на m.rectus medialis. Степента на увредата варира от лека контузия до пълно напречно прерязване. Тези увреди водят до диплопия и страбизъм. Изжектирането на ботокс е предложено в едно проучване с цел намаляване на страбизма.

Ретробулбарна хеморагия

Орбитално кървене настъпва или в следствие на артериална увреда като напр.предна етмоидална артерия или венозно кървене при издърпване на периорбитална мастна тъкан. Последствието от такова кървене в орбитата води до значително увеличение на интраорбиталното налягане, което води до исхемия на оптичния нерв. Ако не се овладее води до слепота.

Директна увреда на оптичния нерв

Тази увреда може да настъпи най-често при наличието на сфено-етмоидална клетка в близост до която лежи нервът. Той може да бъде и близо до ламината,на гърба на задна етмоидална клетка.

Увреда на a. carotis interna

Може да доведе до инсулт, парализи на ЧМН и смърт! Най-често настъпва при процедури около базата на черепа. Най-често се наранява кавернозният сегмент. *По-често се случва вляво.* Първична хемостаза се установява с тампонада и бополярна каутеризация.

Хронични усложнения:

Синехии

Формирането на синехии е често усложнение с честота 4-35%. Най-често се среща при извършването на септопластика. Някой проучвания анализират ролята на абсорбиращите и неабсорбиращите тампони в превенцията на образуването на синехии. Значителни разлики между двата типа не се отчитат. Проучвания били направени и по отношение на употребата на локални медикаменти,съдържащи хиалурон. По отношение на синехиите значение не било установено, но епителизацията била значително подобрена, а отокът намален.

Мета-анализи за продукти, съдържащи хитозан доказали, че употребата му значително намалява синехиите в сравнение с контролни групи. Освен това хитозанът осигурил и хемостаза.

Промени по отношение на гранулациите, крустите и отокът не се наблюдавали. Следоперативният достъп до среден носов ход за постоперативна грижа и преглед може да бъде компрометирана от латерализация на средна

носна конха и формиране на синехии в тази част.

Формиране на мукоцеле

Формирането на мукоцеле след първична ендоскопска операция е по-малко от 22 месеца, сравнено с по-малко от 10 години при операции с отворен достъп. Други проучвания обаче показали формирането му между 15-24 години от първата операция. Разбира се не всички мукоцелета се формират в резултат на ендоскопска синус хирургия. При по-голямата част от пациентите, при които се наблюдава това усложнение операцията най-често е вторична. Локализацията най-често е фронтално или етмоидално.

Ключови точки / Какво е новото спрямо EPOS 2012

- Това е нова глава, разширяваща се в краткия раздел относно хирургията и свързаните с нея резултати през 2012 г. Направени бяха голям брой проучвания и бяха изведени голяма база данни, изучаващи изхода от оперативното лечение. Като резултат ние сме по-подготвени да предвидим изхода на заболяването както на ниво популация така и на ниво индивидуален пациент.

- Не можем напълно да определим какъв да бъде максималният обем на операциите и различните вариации на интервенцията. Остава нуждата от рандомизирани проучвания, които да сравняват резултатите от медицинското лечение. Има много причини поради които пациентът изисква реоперация. Фенотипизиране и ендотипизиране където е възможно може да улесни консултирането на пациента по отношение на прогноза и очаквани резултати от операцията. Те помагат и за определяне на най-подходящото следоперативно консервативно лечение с цел контролиране на симптомите му.

6.2.2. Ревизионна ендоскопска операция:

Целите на хирурга в това отношение могат да варират. Ревизионната хирургия може да се характеризира с по-задълбочена дисекция или отваряне на синусите. Може да бъде проста като премахване на адхезии или коригиране на латерализирани конхи. Алтернативно на това може да бъде и прилагане на по-разширени техники като Драф III, медиална максилектомия. Бъдещи проучвания трябва да уточнят каква е целта на всяка реоперация.

6.2.2.1. Обмислете вида на риносинуита/фенотипа - какво помага и какво има шанса да доведе до провал и нужда от реоперация?

Има много причини поради които пациентът изисква реоперация. Фенотипизиране и ендотипизиране където е възможно може да улесни консултирането на пациента по отношение на прогноза и очаквани резултати от операцията. Те помагат и за определяне на най-подходящото следоперативно консервативно лечение с цел контролиране на симптомите и идентифициране на пациентите изложени на по-голям риск от провал. Неуспехът на първичната операция често се дължи на много фактори.

От практическа гледна точка пациентите с ХРС без назална полипоза, пациентите с налични предходни операции или такива, които имат пурулентна секреция при ендоскопия или по време на операция имат по-голям шанс за лоши резултати. *Доказване наличие на St.aureus и Ps.aeruginosa в следопе-*

ративния кавитет също са свързани с неуспех и увеличен шанс за реоперация.

Най-тежко протичане на болестта се наблюдава при пациенти с еозинофилия и астма. Докато реоперацията може да се дължи на патогенетичен механизъм на възпаление на мукозата, което и индицирано от клинични симптоми или биомаркери друга причина би могла да бъде ятрогенна-ако първичната операция е била неадекватна спрямо ендотипа на болестта. Това би довело до незадоволителни следоперативни резултати и персистиране на симптомите. Най-честите ятрогенни причини са латерализиране на конхите, адхезии, формирани белези в среден носов ход, ненапълно резециран процес унцинатус и задържани етмоидални клетки.

Друг важен фактор за необходимостта от извършване на реоперация е и самият хирург и опита му. Това се доказва от факта, че фронталният синус, достъпът до който е най-труден най-често има нужда от повторна операция. Доказано е че около 16% от хирурзите имат представяне, по-ниско от очакваното. Наличието на назална полипоза, системна кортикостероидна употреба, алергия, астма, женски пол, стара възраст и професионална експозиция на прах са фактори, които се асоциират с увеличен риск от нужда от реоперация.

Едновременно извършената септопластика е фактор, който намалява риска от реоперация. Отбелязано е, че периодът между реоперациите намалява с извършване на всяка следваща такава. Придружаващи заболявания като муковисцидоза и имунен дефицит също увеличават шанса за необходимост от реоперация.

Експозицията на фактори, които се считат за рискови за рецидив на заболяването трябва да бъде избягвана по възможност. Праховата експозиция е свързана с по-голям процент рецидив на полипите при носна полипоза. Друг такъв фактор е тютюнопушенето. Пациенти с назална полипоза с по-голям процент рецидиви са с по-високи концентрации на IL-5, ECP, IgE и стафилококи и ентеротоксин IgE (SE-IgE).

Типът на възпалението, особено Th2-възпалението може да предвиди дали е вероятно пациентът да има рецидив и реоперация. Предварителното ендотипизиране може да бъде полезно за идентифициране на пациенти, които имат нужда от по-разширена оперативна интервенция или са подходящи за лечение с биологични средства.

6.2.2.2. Какви са целите на реоперацията?

Често целта е създаване на кухина, достъпна за локална терапия. Може да бъде необходимо хирургът да се справи с анатомични вариации, които водят до обструкции, премахване на остатъчни клетки, белези или неоостеогенеза, разширяване на отвори и премахване на отделни части, например в етмоида. Частичното резециране на средна носна конха е показало добри резултати в различни процедури, като не се забелязва да има негативни ефекти.

Целта на пациента е да получи облекчение на симптомите, по-малка нужда от медикаменти и подобро качество на живот. При пациентите с

назална полипоза от голямо значение е да се увеличи светлият период или да не се получи рецидив изобщо. Има добре определен консенсус, спрямо който оптимизирането на съобщения от пациента изход от заболяването е основната цел на лечението. Има различни скали за оценка. Желаната цел на реоперацията може да бъде различна за хирурга и пациента. Тези несъответствия трябва да бъдат дискутирани. Мултицентърно проучване показва, че има тенденция за подобряване на симптомите, документиран от пациента при операции като Draf II-a, II-b или III.

6.2.2.4. Кога трябва да се направи реоперация?

Реоперацията се счита за последна стъпка когато всяка група терапия се е провалила. Обмисля се когато има персистенция на симптомите, заедно с КТ-образ и ендоскопско доказателство за задебеляване на мукозата или мукопулентна секреция, назална полипоза или оток след двумесечна употреба на АБ по антибиограма, локални или системни кортикостероиди и назални гелове. Трябва да се отбележи, че пациентът е използвал това лечение и преди операцията. Докато при хроничния риносинуит с назална полипоза появата на полипи се счита като индикация за реоперация, то при синуситите без назална полипоза тя не може да се определи толкова лесно особено в отсъствието на каквато и да било обструкция. От литературата не става ясно дали операция без наличие на мукоцеле, дренажни нарушения или резидуални клетки би била от полза при хроничен риносинуит без назална полипоза. Отложената интервенция не дава резултат върху постоперативния период.

6.2.2.5. Постоперативна оценка:

Когато симптомите продължават и след ендоскопската операция, а оптималното клинично лечение с антибиотици и кортикостероиди се провали, назалната ендоскопия и КТ са индицирани, за да потвърдят страната на увредата и обхватът на възпалението, както и планиране на оперативното лечение. При реоперацията трябва да се обърне внимание на следните неща в КТ.

Анатомия на синусите и постоперативни промени:

- i. Предно-заден диаметър във фронталния рецесус и общ размер на синусите (пневматизация);
- ii. Остатъчни клетки, които могат да нарушат дренажа или да блокират достъпа;
- iii. Латерализация на средна носна конха;
- iv. Остатък от процесус унцинатус;
- v. Синехии или стенози от преди отворени синуси.

От литературата е ясно, че почистването на фронталния синус е най-голямото предизвикателство в ендоскопската хирургия. Най-честите находки са задържани агер назални клетки, неоостеогенеза в областта на фронталния рецесус, остатъчни предни етмоидални и фронтални клетки. Остатъчни/резидуални възпалителни промени по мукозата въпреки адекватния дренаж. Тези находки доказват възпаление или инфекция, въпреки че е създаден добър път

на дренаж. Въпреки че това не е рядко срещано в клиничната практика все още няма утвърден алгоритъм за действие.

Нео-остеогенеза

Тя е свързана с тежестта на заболяването и е беден прогностичен фактор, като е добре да бъде включена в предоперативното КТ оценяване преди ре-операцията. Скорошно проучване показва, че наличието на *Ps.aeruginosa* в синусите е прогностичен фактор за неоостеогенеза, докато *St.aureus* не е.

6.2.2.6. Какъв трябва да е обхватът на реоперацията и какви са изходите?

Трудно е да се направят изводи относно идеалния обхват на операцията, тъй като много от проучванията са ретроспективни, липсва контролна група и няма разделение между хроничен риносинусит с и без назална полипоза. Също така документираният от пациента резултат не са само следствие на операцията, а на комбинация между хирургия, постоперативна консервативна терапия и фенотип/ендотип. Скорошни публикации потвърждават, че реоперацията и при двата типа синусит осигурява осезаеми резултати при повечето пациенти, но обемът на операцията не се упоменава. Малко проучване от 22-ма пациенти индицирало значително подобрене на симптоми като назална обструкция, хипосмия, главоболие както и симптоми от всички области. Това подобрене на симптомите било статистически сходно с това на групата пациенти, които търпят първична операция. Проучвания, потвърдени чрез използване на редица скали постоянно съобщават за подобрене в петте ключови симптома като назална обструкция, ринорея, секреция по задна фарингеална стена, лицева болка и anosmia. Подобренето при симптоми като халитоза, фебрилитет, зъбна болка и кашлица не е толкова осезаемо.

Размерът на отвора на синуса не е оказал влияние върху основните симптоми-обструкция, главоболие и секреция. Проучвания доказват, че максиларната мегаантротомия е индицирана при рефрактерни на лечение риносинусити и в голям процент от болните води до подобрене. Няма единно мнение относно резекцията на средна носна конха, но проучвания върху кадаври показват по-добро разпределение на локалните медикаменти.

Обемът на операцията зависи от тежестта на заболяването и типа възпаление (ендотип). Шалек и сътр. предлагат в случаи на тежка, дифузна и рецидивираща полипоза да бъдат използвани оперативни техники с по-широк обхват. Концепцията за пълно премахване на възпалената мукоза с цел реепителизиране е предложено през 2006-та. Имало е противоречиви мнения по този въпрос, но напоследък тази теория се приема - „рестартиране” на мукозата. Както КТ образът на възпалението, така и интраоперативния макроскопски образ ще бъдат основните фактори за преценка на обема на операцията. Тежките възпаления и наличието на астма се асоциират с повишен риск от рецидиви. При тях е по-добре да бъдат използвани „рестартиращи” оперативни техники. Към днешна дата пълното премахване на мукозата остава неясно. Радикални и консервативни подходи относно мукозата били сравнени. По-нисък процент на рецидиви бил наблюдаван при радикалните

подходи. Според проучвания пълното премахване на нездравата мукоза води до пълна реепителизация от останалата здрава мукоза посредством частични или пълни „рестартиращи” техники.

Тази страница определи „рестартиращата хирургия” като пълно премахване на цялата възпалена синусна мукоза, за да се осъществи реепителизиране от останалата функционална мукоза. Тази хирургия е разделена на частична и пълна. Частичната включва премахване на всички полипи, както и мукозата до ниво периост. Пълната рестартираща хирургия включва мукозата на фронталния речесус и фронталните синуси с Драф III достъп, премахване на цялата мукоза на фронталния синус и голямо отваряне на отвора, за да се предотврати стеноза. Пълната рестартираща техника показва по-добри резултати, макар че това не е статистически значимо. Допълнителни проучвания е необходимо да се направят в тази насока. Основно притеснение при хроничния риносинусит с назална полипоза е обструкцията на дренажа на фронталния синус и развитие на фронтален хроничен синусит и мукоцеле. В тези случаи може да се приложи ендоскопски модифициран Драф III. Тази процедура обикновено е резервна като реоперация след първична операция. Преди нея може да се приложи Драф II-а ако първичната операция е претърпяла неуспех поради недобро изпълнение на хирурга. Ако тя е била направена добре и не е успешна се прилага директно Драф III. Той обикновено се прилага при тежки случаи и обикновено показва доста добри резултати особено при пациенти с полипоза и придружаваща астма и аспиринова алергия. Както може да се очаква реоперацията по Драф III е свързана с по-нисък процент успеваемост отколкото ако се прави като първична такава. С напредването на технологията, инструментите и техниките Драф III се превърна в ефикасна и безопасна процедура и е вероятно да стане оперативна техника от първи избор при при високорискови пациенти. При налични фактори като астма, назална полипоза, тесен отвор на фронтален синус (по-малко от 4мм) следва да се обмисли извършването на Драф III. Проучване сочи, че процентът на реоперирани пациенти след първична Драф II-а операция бил 37% сравнен с 7% пациенти след Драф III. Увреда на мукозата на фронтален синус в комбинация с тесен отвор на същия могат да доведат до нарушаване на дренажа му и да увеличат риска от ревизионна операция на фронталния синус.

Индикации за външни достъпи към максиларен и фронтален синус при хроничните риносинусити с и без назална полипоза:

Максиларен синус:

- Антеролатерална патология, изискваща достъп, който е невъзможен ендоназално;
- Остеонеогенеза, която не може да се лекува ендоскопски;
- Неуспех на ендоскопските достъпи.

Фронтален синус:

- Тесен фронтален речесус, който не може да бъде задържан отворен; Латерална патология или патология на орбиталния покрив, която изиква дос-

тъп, който не може да бъде осигурен ендоскопски;

- Някои форми на фронтален остеомиелит: предшестваща травма и тежка форма на стеноза на фронталния рецесус; усложнен остър фронтален синусит напр. субпериостален фронтален абсцес, който не претърпява обратно развитие с антибиотици; усилена нео-остеогенеза в областта на фронталния рецесус

- Провал на ендоскопския достъп: нужда от облитерация или краниализация.

6.2.2.7. Има ли разлика в следоперативните грижи при първична операция и реоперация?

Постоперативните грижи за пациента зависят от отделния хирург. Тези вариации в днешната практика показват липса на консенсус по въпроса. Най-общо постоперативните грижи се състоят в поддържане на чист оперативен кавитет, където кортикостероидите могат да действат спокойно и запазване проходимостта на околоносните кухини, особено на фронталния синус.

Локални кортикостероиди и промивки с физиологичен разтвор

Използването на лечение различно от локални кортикостероиди и промивките с физиологичен разтвор се налага само в определени случаи. Промивката със стероиден разтвор например има по-добро разпределение в тъканите на оперираните кухини отколкото стероидните назални спрейове. Проучвания потвърдили, че използването на мометазон и будезонид води до значително следоперативно подобрене. Скоросен мета-анализ събира данните от три проучвания (смесена популация с хронични риносинусит) и доказва, че *промивките на носа действително имат своите ползи, но добавянето вътре и на кортикостероид, не довежда до значителна следоперативна промяна.*

Дългосрочно лечение с антибиотици

Дългосрочното лечение с макролид за 4 седмици или повече е показано при пациенти с хроничен риносинусит без назална полипоза, при които еозинофилното възпаление е слабо до средно слабо и серумните IgE са в нормата. С Доксациклин са изследвани само пациенти с назална полипоза. Триметоприм/Сулфаметоксазол е показал подобрене при пациентите от две клинични проучвания, като довел до промяна от пурулентен до не добре овладян хроничен риносинусит. Никое от тези проучвания не е насочено конкретно към пациенти, които се нуждаят от реоперация. Употребата на антибиотици по антибиограма, както и употребата на системни кортикостероиди зависи от подлежащия патогенетичен механизъм и постоперативното зарастване на раните.

Антимикробна фотодинамична терапия (аФДТ)

Тя е тествана в ин витро среда и е показала ефикасност в ерадикацията на бактерии биофилми, асоциирани с хроничен риносинусит, както и противовъзпалителни свойства. Предишни проучвания са доказали ефикасността им и към пациенти рефрактерни на консервативно и оперативно лечение. Покоросно проучване включващо 47 пациента в два центъра било направено с цел оценка на клиничните ефекти на аФДТ при хроничните риносинусити.

23 пациента без назална полипоза и 24 с такава, които не се подобряват от приложеното до момента лечение, били подложени на три типа лечение: самостоятелно лечение с аФДТ, две отделни лечения с аФДТ с интервал от 4 седмици и ендоскопска промивка с физиологичен разтвор. Най-добри резултати били регистрирани при групата с назална полипоза подложена на втория тип лечение. Подобрили били субективните симптоми и ендоскопският образ.

Лечението с аФДТ се толерира добре, създавайки леко напрежение в синусите, което се оформя като най-честия обратен ефект. Данните от официални проучвания следва да бъдат публикувани, но това лечение се смята за обещаващо.

По-активно почистване

Почистването на оперираните кухини осигурява минимизиране на следоперативните инфекции, гранулациите и потенциалната рестеноза особено при пациенти, при които е имало значително премахване на мукоза или кост (Драф II- b и Драф III), но все още не е ясно дали има дългосрочен позитивен ефект върху подобрието на качеството на живот.

Най-общо първото почистване след първична операция се прави на 7-ми-10-ти ден, а след това посещенията са индивидуализирани спрямо нуждите на пациента. Нуждата от реоперация може да покаже необходимост и от използване на биологични средства.

Тя следва да се прави след няколкомесечна употреба на такива, след което да се преоцени необходимостта от оперативна интервенция. Оценят се наличието на полипи, както и качеството на живот на пациента.

6.2.2.8. Общи заключения:

Клиничният опит и доказателства в литературата показват, че реоперацията при пациенти с назална полипоза и в по-малка степен при такива без е от полза. Качеството на системните доказателства обаче е ниско.

6.2.3. Индикации за операция с външен достъп:

Нуждата от тези операции в последните години е значително намалела след въвеждането в практиката на ендоскопската синус хирургия, водена от философско отбягване на радикалното отстраняване на увредената мукоза чрез минимално инвазивно функционално отстраняване на дренажа и осигуряване на лесно следоперативно поставяне на медикаменти в синусните кухини. Определени зони в синусите не могат да бъдат достигнати ендоскопски, което се подпомага от различни техники и оптика с различни ъгли. Индикацията за отворена операция се свежда до тези зони, които не могат да бъдат достигнати или да бъдат държани отворени ендоскопски. При липса на опит и подходящ инструментариум отворените техники все още могат да бъдат опция и могат да бъдат комбинирани с ендоскопските методи.

6.2.3.1. Максиларен синус:

Операцията по Калдуел-Люк или радикалната антротомия се прави чрез сублабиална максилотомия, което е доказало своята стойност в някои значими публикации. Понастоящем този достъп се използва рядко при възпалителните заболявания, тъй като е заместен от различни варианти на ендоскоп-

ска синус хирургия. Въпреки големите успехи на тази хирургия все още се наблюдават неуспехи при максиларната антростомия, като в 39% от реоперациите се наблюдава стеноза на средната меатална антротомия. Основните притеснения при недобре контролиран риносинуит се състоят в нарушение на мукоциалиарния клирънс, който е или първичен или вследствие на кистична фиброза, първична цилиарна дискинезия, асоцииран с формиране на биофилм или вследствие на предишна оперативна интервенция. Днес дори при персистиране на симптомите за предпочитане е да се използват по-разширени ендоскопски техники като ендоскопски модифицирана медиална максилектомия или долно меатална антротомия. Те са предпочитани пред операцията по Калдуел-Люк (К-Л). Ако въпреки всички усилия състоянието не може да се овладее ендоскопски-голямо чуждо тяло или инфектирана кост, то операцията по К-Л, ендоскопски асоциираната сублабиална предна максилотомия или процедура по Денкер все още са опция. Пункцията на фоса канина също е от полза при пациенти с алергичен гъбичен риносинуит за премахване на полипи и замърсявания. Направени били различни проучвания, които сравняват подобрението при пациенти, претърпяли К-Л и такива, претърпяли ендоскопска операция. Подобрението било по-добро при втората група. При сравнението на симптомите на подобрение при двете групи от други проучвания било установено, че при К-Л достъпът се установява намаляне на всички параметри, докато при ендоскопските операции се установило значително намаление само на отока и възпалението.

Проучване сравнило резултатите при класическа ендоскопска меатална атикоантротомия като част от функционална синус хирургия и ендоскопски радикална антректомия в комбинация с пункция на фоса канина и ендоназална ендоскопска процедура с пълно премахване на мукозата на назалния синус. Радикалната група показала подобрение по отношение на носната обструкция и ринореята. 32% от пациентите от първата група се показали като голям провал в сравнение с 14,5% от първата група. Автори отсъдили, че пациентите, покрили критериите за хронична синоназална патология - първичната ендоскопска радикална антректомия е значително по-добра от ендоскопската средна меатална антротомия.

При проучване на Денкер процедурата Виделер и сътр. сравнили резултатите при 23 пациента с рефрактерен хроничен риносинуит. Те били претърпяли 6 предишни операции преди Денкер, който обединява всички синуси, без фронталния в обща кухина чрез сублабиален достъп. Обзор от 670 К-Л процедури отсъдил, че най-честото усложнение била назалната обструкция, която настъпва при 28% от пациентите. При подписване на информирано съгласие трябва да се включват и други възможни усложнения като парестезия, лицева болка, ороантрална фистула, дакриоцистит, лицева асиметрия и дентални проблеми.

6.2.3.2. Етмоидални и сфеноидални синуси:

Ендоскопската хирургия поради минималната си инвазивност значително се е наложила над отворените оперативни техники при етмоидалните клетки и сфеноидалния синус. Външна етмоидектомия чрез модифициран

разрез на Линч-Хауарт, направен по долната граница на медиална вежда, минаваща надолу по криволинеен начин позволява достъп до етмоидалния синус, медиалната орбита, предната част на базата на черепа, фронталния рецесус, горно-медиалната орбита, сфеноидален синус и апекса на орбитата. Като допълнение към ненужния риск поради близостта с орбитата и базата на черепа се добавя и риск от усложнения като белези на лицето, парестезия по челото и други. Премахването на медиалната орбитална стена води до медиализация на орбиталното съдържимо, което се комбинира с невъзможност за предпазване от стеноза на отвора на фронталния синус. Това води до вторични инфламаторни промени, поради което този подход се избягва. В ерата на ендоскопската синус хирургия отворените достъпи до фронталните синуси имат някаква стойност, но индикациите им значително намаляват. Въпреки това те трябва да бъдат пазени, а младото поколение трябва да бъде научено на тях.

6.2.3.3. Фронтален синус:

Фронталният синус продължава да бъде предизвикателство за хирурга дори и в ерата на ендоскопската хирургия поради различните анатомични вариации на синуса. Всички типове негови патологии са били третирани посредством външни оперативни техники като трепанация на синуса, външна фронтотомоидектомия и др. Впоследствие те са били заместени от ендоскопски техники. Въпреки това те могат все още да бъдат използвани и в комбинация с ендоскопска операция например при лезии, които не могат да бъдат достигнати ендоскопски, прекалено тесен вход на синуса, който не може да се задържи отворен, напр. поради неоостеогенеза във фронталния рецесус и много рядко „непокорно” възпаление, основно включващо латералния регион на фронталния синус, остеомиелит или предшестваща травма.

За възпалителните заболявания на фронталния синус може да бъде направена трепанация като допълнение към ендоскопската операция. Това е безопасна процедура, при която усложненията са сравнително редки. В днешно време тази процедура се прави под формата на мини - трепанация, подпомогната от употребата на ендоскоп, който подобрява визуализацията и употребата на инструменти през трепанационното отворение. Индикациите включват: усложнен хроничен фунгален риносинусит, фронтален остеомиелит, фронтален синусит с различни анатомични вариации, както и усложнен остър фронтален синусит.

Различни проучвания сочат, че тази процедура е най-често използвана от всички отворени техники, а най-честото усложнение е възпаление на трепанационното отворение.

Външна фронтотомоидектомия с Линч - Хауарт разрез е с историческо значение при лечението на хроничните риносинусити, най-често с трансорбитален разрез към фронталния синус чрез резекция на етмоидалните клетки и създавайки постоянно пространство към назалната кухина. Този подход е имал висок процент на неуспех поради медиализация на орбитата. Въпреки че тази процедура е рядко използвана в днешни дни тя все още има своята

ограничена полза в случаите с по-сложна анатомия и наличие на нео-остеогенеза във фронталния рецесус.

Използването на остеопластично ламбо за фронталния синус с или без облитерация също е загубило своето значение с напредването на ендоскопската синус хирургия. Тази процедура е обширна и изисква коронарна инцизия или разрез в областта на веждата, както и остеотомия. Цялата патология на фронталния синус може да бъде достигната чрез този достъп и да бъде премахната, а мукозата на синуса почистена. Обширна нео-остеогенеза в областта на фронталния рецесус поради предишно провалена първична операция е най-честата индикация за извършване на тази операция.

Въпреки високия процент успеваемост - 85-90% дългосрочните проучвания са показали, че използването на остеопластично ламбо с облитерация има висока смъртност с козметичен деформитет, изтичане на цереброспинална течност, подутина в областта на челото, както и постоперативно главоболие. Документирано е проучване, спрямо което в 10% от случаите се съобщава за наличие на мукоцеле след тази операция, доказано чрез ЯМР 5 години по-късно.

В най-тежките случаи на рефрактерен фронтален риносинусит, при които традиционните ендоскопски и отворени техники са претърпяли неуспех или в случаите на остеомиелит на задната стена на фронтален синус, краниализацията на синуса може да се окаже финалното решение. Въпреки че при операциите с външен достъп не са се наблюдавали големи усложнения, то при 23,7% процента от пациентите се налага реоперация.

6.2.4. Предоперативни мерки за подобряване на оперативното поле и резултати:

Успешното изпълнение на ендоскопските операции зависи от правилна идентификация на анатомичните елементи на оперативното поле. Кървенето от синоназалната мукоза уврежда визуализацията и може да доведе до усложнения поради близостта с базата на черепа, орбитата и жизненоважни невровакуларни структури. Трябва да бъдат предприети действия, за да се минимизира интраоперативното кървене, оптимизиране на визуализацията, докато все пак се запази физиологичната хомеостаза на пациента. Това включва правилното му позициониране, локална анестезия и вазоконстриктор, тип използван общ анестетик и контролирана хипотензия.

6.2.4.1. Позициониране на пациента:

Позиция в обратен Тренделенбург (повдигане на главата) подобрява оперативното поле при други клинични дисциплини чрез намаляване на централното венозно налягане от 9,2-1,7 mmHg. Три проучвания са оценили ефекта на обратния Тренделенбург върху оперативното поле, кръвозагубата и продължителността на операцията.

Позицията обратен Тренделенбург показала по-добри резултати по отношение на хирургичното поле в сравнение с хоризонталната позиция.

6.2.4.2. Локална анестезия и вазоконстриктори:

От начало е било възможно да се правят ендоскопски операции под местна анестезия. Това има своите предимства и недостатъци, въпреки че по темата са направени малко проучвания. Съобщава се за по-малко кръвозагуба при местната анестезия, но процентът на общите усложнения бил по-висок, като в четири от случаите се наблюдавало тежко кървене. Локалната анестезия може да се допълни с различни типове седативи давани през устата, интрамускулно или интравенозно. Това включва бензодиазепини като мидазолам, опиоиди като петидин или морфин. Локални анестетици (и вазоконстриктори) се поставят върху музката или чрез тях се правят регионални блокове. Познати комбинации на локални анестетици и вазоконстриктори включват кокаин или лидокаин с адреналин±ксилومتазолин в различни концентрации. Проучвания по въпроса показват, че употребата на адреналин е свързана с по-кратко времетраене на операцията и по-малко кръвозагуба.

6.2.4.2.1. Регионални блокове:

Беше направен систематичен литературен обзор от 2018-та относно инжектиране на локален анестетик и вазоконстриктор в птеригопалатиналният канал, за да се намали кървенето по време на ендоскопска синус хирургия. Различни проучвания сравнили такава група с плацебо група, при която такава инжектиране не било направено. Действително кървенето при първата група било силно редуцирано и не се наблюдавали значителни странични ефекти. Анализи потвърдили, че инжектирането на Адреналин 1:80 000 било доста по-ефективно от Адреналин 1:100000.

6.2.4.2.2. Локални агенти:

Кокаинът е отличен анестетик и вазоконстриктор, но е кардиотоксичен. Много проучвания в различни страни са изследвали действието на кокаина, но установили наличието на множество странични ефекти основно тахикардия. За да се избегне това серумните нива трябва да бъдат между 3-4 мг/кг тегло, което се равнява на 200 мг в здрав възрастен.

Комбинация между локален лидокаин и оксиметазолин са показани като ефективни колкото кокаин в условията на анестезия и вазоконстрикция. Освен това те подобряват кървенето, а вследствие на това и видимостта по време на оперативната интервенция. Тетракаин с оксиметазолин се е показал като още по-ефективен от лидокаина и оксиметазолина или кокаина. Кокаинът се е показал като по-добър и от лидокаина. Адреналинът също може да има потенциални кардиоваскуларни ефекти-върху кръвното налягане, тахикардия или аритмия. Доказано чрез проучвания е двуфазното действие на адреналина - вазоконстрикция при ниски дози и вазодилатация при високи. Доказано е че инжекция от Лидокаин (4мл от 1%) води до циркулаторни промени и транзиторно сърцебиене - 1-2мин след инжектиране. Въпреки че тахикардията се наблюдавала при 21%¹⁰ нямало сериозни странични ефекти.

Екипът на EPOS2020 съветва да се използва обща анестезия, а пациентите по време на ендоскопска хирургия да бъдат поставяни в позиция обратен Тренделенбург.

6.2.4.2.3. Анестетични агенти:

Обща венозна анестезия е предложена като алтернативна опция на инхалаторните анестетици поради физиологичното намаляне на сърдечната дейност, което обаче не е свързано с периферна вазодилатация както е при инхалаторните анестетици. Това позволява по-добра визуализация на оперативното поле, доказано чрез множество проучвания. Освен това общата анестезия намалява кръвозагубата, общото време на хоспитализация и постоперативната употреба на антиеметици. Не е съобщено за големи следоперативни усложнения.

Контролираната хипотензия има голямо значение в ендоскопската хирургия на синусите, защото осигурява по-добра визуализация на оперативното поле. Тя се постига чрез премедикация с β -блокери и интраоперативни инфузии с нитроглицерин. Използват се още α -2 агонисти или самостоятелно или в комбинация с други венозни анестетици. Употребата на пропофол подобрява оперативното поле, но не показва статистически значим процент относно продължителността на оперативната интервенция. Той не показал особено добри резултати и по отношение на контролираната хипотензия.

Дексмететомидин е един от най-новите препарати, използван в комбинация с общи анестетици. Той е α -2 агонист и има седативен, аналгетичен и хемодинамичен ефект. Авторите на множество проучвания установили, че употребата му е свързана с осигуряване на ефективност и безопасност в осигуряването на „сухо“ оперативно поле. Освен това той има много предимства по отношение на аналгезия и седация. Асоцииран е още с по-дълго, но по-леко излизане от анестезията. Клонидин - още един препарат от α -2 агонистите също може да бъде разгледан. Както той, така и другите препарати от групата на α -2 агонистите категорично са се доказали като препарати, които намалят кръвенето и подобряват видимостта по време на ендоскопска операция.

Друг метод за постигане на хипотензия е употребата на инфузия с магнезиев сулфат. Употребата му се сравнява с тази на ремифентанила в различни проучвания. Доказано е че вторият довежда до по-силно изразено намаляне на оперативното кръвене, по-добра видимост, по-кратка продължителност на оперативните интервенции и по-кратка постоперативна седация, което дава възможност на ендоскопските операции да бъдат провеждани като манипулация с еднокдневен болничен престой. *Въпреки че контролираната хипотензия е изключително важна за ендоскопските операции на синусите прилагането и трябва да бъде стриктно мониторирано и контролирано по време на операцията.* Трябва да се има предвид, че приложението му може да бъде свързано с повишен следоперативен риск от органна увреда като инсулт, когнитивна дисфункция и бъбречна недостатъчност. POISE проучването доказва ефектите на интраоперативната хемодинамика върху следоперативните събития. То доказва по-висока честота на инсултите сред пациентите, при които интраоперативно е използван β -блокери поради хипотензията, която те причиняват. Бижкер и сътр. проучили връзката между

интраоперативната хипотензия и постоперативния инсулт и установили, че намалянето на средното артериално налягане с повече от 30% от нормалното за пациента и общата продължителност на тези епизоди е свързано с по-висок риск от мозъчен инцидент.

Необходимо е индивидуално планиране на специфичните нужди на пациента и взаимозависимост от тях следва да се определи интраоперативното кръвно налягане. Индивидуализирано планиране на хемодинамиката трябва да се прилага в комбинация с колаборация между хирурга и анестезиолога на фона на непрекъснато мониториране.

6.2.4.3. Дермопресин:

Употребата му е свързана със същите ползи както и употребата на кортикостероиди по време на ендоскопските операции на синусите.

6.2.4.4. Транексамикна киселина:

Употребата и е проучена в седем различни проучвания като оперативното време и общата кръвозагуба били по-малки. Кръвозагубата била по-малка с около 100мл. Качеството на оперативното поле и удовлетворението на хирурга-по-големи. Не се наблюдават значителни разлики в хемодинамиката и коагулацията.

6.2.4.5. Митомицин:

Това е антибиотик изолиран от *Streptomyces caespitosus*, които инхибира синтеза на ДНК. Освен това той инхибира и фибробластната активност и пролиферация, което намалява образуването на белези. Положително влияние се наблюдава и върху образуването на синехии. Две проучвания опитали да установят може ли стрептомицинът да предотврати стенозата. Те заключили, че той не може да подобри размера за по-дълъг период от време.

В заключение: апликацията на митомицин за 4-5 мин в края на операцията води до предотвратяване на адхезии, но не може да окаже влияние върху размера на отвора на синусите. Поради точността на тези доказателства контролната група на *EPOS2020* *отсъди, че употребата на митомицин предотвратява образуването на адхезии.*

6.2.4.4. Изводи:

Има доказателства от първа степен, че предоперативната употреба на локален анестетик и вазоконстриктор намаля интраоперативното кръвене, като концентрация на 1:80000 адреналин е най-ефективна. Няма точно доказателство дали кокаин, лидокаин+оксиметазолин или тетракаин+оксиметазолин са по-добри за локална анестезия. Има доказателства от първа степен, че правилната позиция на пациента-в обратен Тренделенбург и добре контролираната хипотензия, съобразена с конкретния пациент са успешни в контролирането на оперативното кръвене. Употребата на пропофол от своя страна води до подобряване на оперативното поле, но α -2 агонистите значително намалят кръвозагубата и осигуряват по-добра видимост. Всички проучвания

единодушно сочат, че общата анестезия е по-добра от инхалаторните анестетици относно кръвозагуба и оперативно поле.

Контролната група на EPOS2020 съветва да се използва обща анестезия и да се поставя пациента с позиция обратен Тренделенбург г. Качеството на доказателствата обаче не ни позволява да дадем съвет относно най-добрите локални анестетици и вазоконстриктори.

Консенсусно становище е, че лечението на хроничния риносинуит (ХРС) е преди всичко медикаментозно, а оперативното лечение се запазва за случаите, които не могат да се овладеят с максимална медикаментозна терапия. Целта на хирургичното лечение е: да подобри носното дишане, да възстанови вентилацията на синусите, да създаде възможност за по-добър достъп на локалните лекарствени средства до лигавицата на синусите, да намали възпалителния товар в синусите. Оперативното лечение се последва отново от медикаментозно. Обичайно, оперативното лечение се предхожда от т.нар. максимална медикаментозна терапия. Максималната медикаментозна терапия 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 м г. преднизон с намаляване на дозата - до 3 седмици; 4) муколитичи - 3 седмици; 5) антихистамини - само при алергия; 6) промивки на носа; 7) антилевкотриени?; 8) антигъбична терапия?; 9) имунотерапия - алергия, триада на Samter.

Следоперативното медикаментозно лечение на ХРС е също от огромно значение. Непосредствено след операцията муко-цилиарният транспорт е увреден - резултати от захариновия тест показват значително удължаване на времето, независимо, че са по-добри от тези преди операцията, но не достигат до резултатите на здрави контроли един месец след хирургията. Това създава условия за задържане на секрецията и възможност за персистиране на еозинофилното възпаление и следоперативна инфекция.

Ролята на постоперативната терапия след ФЕСХ е: да намали възпалението, да премахне инфекцията, да редуцира заболяемостта, да предпази от усложнения.

В EPOS2020 е направен преглед на следоперативната употреба на антибиотици при ХРС. Цитирани са четири рандомизирани клинични проучвания изучават действието на кратки курсове с АБ в следоперативния период на ендоскопски операции. В нито едно от направените проучвания не е имало разлика между групата,употребяваща АБ и плацебо групата по отношение на симптоми като назална обструкция и ексудация. Направени са следните изводи: доказано чрез четири различни проучвания е, че следоперативната употреба на АБ не показва значителна разлика в обективните и субективните следоперативни симптоми, сравнено с контролна група. Поради ниското качество на доказателства на направените проучвания, работната група на EPOS2020 не може да даде съвет относно следоперативната употреба на антибиотици в кратък курс. Има нужда от по-нататъшни проучвания, за да се оцени ефектът им.

Преглед на литературата върху локално лечение в следоперативния период след ФЕСХ показва, че изхождайки от критериите на медицината на доказателствата, сину-назалните промивки и локалните кортикостероиди се препоръчват за продължителна постоперативна местна терапия.

Сину-назалните промивки се започват още от първите дни след операцията. Изследвания са показали, че промивките с хипертоничен разтвор, извършени с апликатори с обем над 150 мл., имат по-добър ефект отколкото небулизацията или спрей на нормотоничен разтвор с обем 5 мл., но като цяло, нивото на доказателствата е ниско. Ето защо, работната група на EPOS2020 счита, че са необходими по-задълбочени проучвания на тази тема. Въпреки това, тя приема, че промивките с изотонични разтвори или Рингер лактат са ефективни при пациенти с хроничен риносинусит. Не е достатъчна събраната информация относно това дали употребата им в големи дози е по-ефективна от назален спрей. Добавянето на бебешки шампоан, мед, декспантенол, както и повишаване на температурата на разтвора не показват допълнителен полезен ефект. Работната група препоръчва употреба на изотонични разтвори или Рингер лактат и е срещу използването на бебешки шампоан и хипертонични разтвори следоперативно.

Използването на интраназалните кортикостероиди (ИКС) се препоръчва от EPOS2012 за следоперативен контрол на еозинофилното възпаление. Много пациенти обаче не се повлияват от КС лечение, описано в консенсусните препоръки, тъй като те не отчитат индивидуални фактори и придружаващи заболявания. При еозинофилно възпаление е установена намалена кортикостероидна сензитивност поради активиране от Ео на изоформа бета на глюкокортикоидния рецептор - инхибитор на действието на стероидите - намалява ефекта от лечението с кортикостероиди. Само 30% от ИНКС остават да действат върху лигавицата. Останалите 70% се отмиват с МЦТ. ИНКС достигат само до предната трета на носната кухина, а основните патологични промени са зад тази линия.

Проучвания, базирани на мета анализи, показват статистически значима разлика в полза на ИКС в сравнение с плацебо през първата година след операцията по отношение на намаляване на размера на полипите, тяхното рецидивирание и симптомите на риносинусита.

Различните типове на ИКС, както и начина на тяхното приложение - като аерозол или спрей - не показват статистически значими различия по отношение на ефективността на контрол на носната полипоза. Друго изследване сравнява разпределението на ИКС върху носната лигавица чрез впръскване със спрей и пулсираща небулизация. Авторите установяват, че при приложението на спрей, КС се разпределят само в предната половина на носната кухина, докато при небулизацията разпределението е и в задните отдели на носа. Поради това, редица изследователи препоръчват използването на будезонид чрез небулизация вместо спрей с ИКС.

Какво е новото в следоперативната терапия на ХРС? Напоследък, в САЩ започват използване на резорбируеми капсули, поставени в синусите по вре-

ме или след операцията, които отделят дозирано кортикостероиди, както и импланти, излъчващи кортикостероиди, поставени в носа при наличие на носна полипоза. Недостатък на тези нововъведения е високата им цена. Според EPOS2020 може да се заключи, че следоперативната употреба на стероид-освобождаващи стентове или тампони няма влияние върху качеството на живот и симптомите, сравнено с контролна плацебо група. Работната група на EPOS2020 счита, че качеството на доказателствата е ниско и не може да се даде препоръка относно употребата на стероид-освобождаващите импланти след ендоскопска интервенция. Необходими са по-големи проучвания с повече данни.

Използването на лекарствени средства за лечение на астма при терапията на ХРС в момента подлежи на изследвания и проучвания. Такива са: 1) Антилеукотриени - Montelukast, Zafirlukast - които инхибират само CysLT1 рецептор, Zileuton - инхибира CysLTis и LTB4 рецептори, следователно се очаква да бъде по-ефективен. 2) IgE моноклонално антитяло - Omalizumab, 3) IL-5 моноклонално антитяло - Mepolizumab и др. През 2017 г. на Европейския Ринологичен Изследователски Форум бе прието решение за индивидуализиране на лечението на ХРС в зависимост от ендотипа в случаи, при които то, според консенсусните концепции е неуспешно, именно с тези средства. Това показва, че около ХРС все още има много неизвестни и все още сме в процес на търсене на ефикасно медикаментозно лечение на еозинофилното възпаление на синусите.

Обобщението, направено от работната група на EPOS2020 за следоперативното лечение на пациентите с ХРС е, че качеството на доказателства относно употребата на често използвани интраоперативни медикаменти като назални кортикостероиди и антибиотици е ниска, основно поради недостатъчните и малки по обем проучвания. Въпреки това, тя счита, че употребата на интраоперативни назални кортикостероиди намалява кръвозагубата, продължителността на операцията и подобрява качеството на оперативното поле. Има висококачествени доказателства, че следоперативната употреба на назални кортикостероиди при пациенти с хроничен риносинусит има значителен ефект върху симптомите и подобрява качеството на живот. Назалните кортикостероиди намаляват размера на полипите, а ако се прилагат следоперативно намалят риска от развитие на рецидиви. Въпреки че качеството на директните следоперативни доказателства липсва, работната група на EPOS2020 препоръчва употребата на назални кортикостероиди в следоперативния период. Базирано на ниското позитивно доказателство, но на отличната безопасност, групата препоръчва също и употребата на изотонични разтвори и Рингер лактат за промивка, без в тях да се добавя бебешки шампоан и хипертонични разтвори поради нежеланите реакции в следоперативния период. Поради ниското качество на доказателства групата не препоръчва интраоперативната употреба на антибиотици. Групата съветва още и да не се употребяват антимиотици.

6.2.5. Информирано съгласие/информация за пациента при ХРС

6.2.5.1. Информирано съгласие в клиничната практика:

Информираното съгласие е „процес за получаване на разрешение преди провеждане на здравна интервенция върху лице (или за разкриване на лична информация за него)“.

За да бъде валидно съгласието, то трябва да бъде доброволно и информирано, а лицето, което го дава, трябва да има способността да направи това решение. Това означава, че съгласието не трябва да се влияе от натиск от страна на другите и лицето трябва да разбере информацията, която му се предоставя. Пациентите трябва да получат информацията относно ползите и рисковете от лечението, дали има алтернативни лечения и какво ще се случи, ако лечението не продължи.

Принципът на съгласието е важна част от медицинската етика и международното право за правата на човека с важни медицински последици. Информираното съгласие се прилага за всички лечения, както медицински, така и хирургични, но хирургичните интервенции са много по-силно представени в литературата, понеже равновесието между ползата и риска става непосредствено видимо. Проблемът е особено актуален с оглед на разширяващото се поле на геномиката. Един анализ от САЩ на медиколегални съдебни процеси, включващи ФЕСС за период от 10 години в края на ХХ и началото на ХХІ век показва, че при 37% е липсвало информирано съгласие. В следващите 10 години процентът спада, но остава 27%. Понастоящем персонализираната медицина допълнително поставя ударение върху взаимодействието между пациент и лекар, а това е от особено значение в контекста на хроничния риносинусит. Във Великобритания от 2015 г. съществува законоустановено задължение за всички здравни работници да бъдат “отворени и честни с пациентите и техните семейства, когато нещо се обърка, което изглежда е причинило или би могло да доведе до значителни вреди в бъдеще” дори ако това все още не е осъществено. Това също е оказало голямо влияние върху информираното съгласие.

Един от основните проблеми е, че предоперативната информация варира по обем и детайлност при различните лекари, дори и ако са в един и същи екип. Разбираемо ще бъде и, че един и същ лекар може да проведе разговора по различен начин в зависимост от времето с което разполага, както и от умората си. Единият системен подход е лекарят да информира пациентите си за възможните рискове по своя преценка (обикновено тези, настъпващи при повече от 1% от пациентите), а при другия подход - за всички възможни рискове. В англосаксонската правна практика наскоро е утвърдено решение, че предоперативно пациентите трябва да бъдат информирани за всичко, а не само за това, което лекарят прецени, че е необходимо за тях, т.е. трябва да им бъдат изброени и разяснени всички възможни усложнения. Също така хирургът трябва да информира и за собствения си опит, лечебни резултати и усложнения. Самата тема за възможните усложнения на ФЕСХ е многофакторна.

Тежките усложнения включват предизвикване на фистула с изтичане на цереброспинална течност, менингит, кървене и увреждане на орбитата. У нас темата за усложненията е била изследвана само един път. Данните от малка група пациенти показват честота на усложненията до 4%. Доминират предимно случаи с кървене и единични случаи на засягане на орбитата и емфизем. Този относително висок процент изглежда повлиян от самия дизайн на проучването - основният му фокус са самите усложнения и медицинската документация е разглеждана безкомпромисно точно в това отношение.

Докато е известна условност може да се приеме, че един хирург или клиничен център провеждат стандартно еднотипно предоперативно информиране, способността на пациентите да разберат, запомнят и анализират информацията е безкрайно вариабилна. По-младите и по-образовани пациенти се справят с това по-добре, но тези групи и обединението им изискват и повече информация дори за най-редките усложнения. С оглед на това, че пациентите относително бързо забравят подробностите, може да се препоръча информирано съгласие да се дава двукратно. Първият път - при първоначалното решение за преминаване към оперативно лечение, а вторият път - при хоспитализацията, като предоставянето на информацията и в писмена форма едновременно води до по-висок процент на „запомняне” от пациентите и до по-голяма юридическа защита и за самите лекари. Това същевременно означава допълнително натоварване и отделяне на повече време от страна на лекаря. Друга особеност на съвременния живот е безпрецедентната достъпност до информация. Днес животът ни е безкрайно дигитален и пациентите естествено търсят лесно достъпна такава в мрежата. В глобален аспект почти липсва адекватно специализирано съдържание по темата на български език. Това заедно с езиковата бариера насочва пациентите у нас спонтанно към съдържание, писано от непрофесионалисти по форуми и т.н., което често не се базира на медицински факти или доказателства и е трудно за разясняване при пореден разговор за получаване на предоперативно информирано съгласие.

Самото получаване на информирано съгласие може да изглежда по доста различен начин в различните държави и да има принципно различна правна рамка. Практиката до голяма степен е сходна в страните от англосаксонската правна система (Великобритания, Австралия, Канада, Нова Зеландия, САЩ, Сингапур) плюс Китай (правна система от континентален тип). В някои Европейски страни (Швеция, Дания и Нидерландия) законовата база ясно посочва, че пациентът има право на информация, той трябва да даде съгласието си за извършване на оперативна интервенция, но писмената форма на този процес не е задължителна и няма унифицирани модели. В Испания самият документ на писмено информирано съгласие с подписите на пациента и лекаря се приема, че не е достатъчен. Задължително е необходимо да има личен контакт между двамата и доказателство за реалното провеждане на подобна среща.

6.2.5.2. Информирано съгласие при клинични проучвания:

Освен в клиничната практика, информираното съгласие има своето голямо значение за изследователската сфера. Тук основополагащата декларация от Хелзинки се допълва и надгражда от правилата на добрата клинична практика (ДКП). Добрата клинична практика (ДКП/GCP) е стандарт, който се прилага при дизайна, провеждането, изпълнението, мониторирането,

одитирането, записването, анализа и докладването на клинични изпитвания. Съгласно чл.29 (2) от Конституцията на Република България: *Никой не може да бъде подлаган на медицински, научни или други опити без неговото доброволно писмено съгласие. На територията на Република България правилата за ДКП са нормативно въведени в националната клинична практика с Наредба No31/12.08.2007 г. на Министерството на здравеопазването.* В този контекст правилата дефинират следните параметри (преводът е от архива на Центъра за защита на правата в здравеопазването):

„При всяко научно изследване върху човешки същества, всеки потенциален участник задължително трябва да бъде достатъчно информиран за целите, методите, източниците на финансиране, възможните конфликти на интереси, организационните връзки на ръководителя на изследователския екип, очакваните ползи и потенциалните рискове от изследването и дискомфорта, който то може да причини. Участникът трябва да бъде информиран за правото да се въздържа от участие или да оттегли съгласието си за участие по всяко време без санкции. След като се увери, че участникът е разбрал информацията, лекарят трябва да получи свободно дадено информирано съгласие, за предпочитане писмено.”

„При получаване на информирано съгласие за участие в научно-изследователски проект лекарят трябва да бъде изключително внимателен ако участникът е в зависима връзка с лекаря или може да се съгласява под натиск. В този случай информираното съгласие трябва да бъде получено от добре информиран лекар, който не е ангажиран в проучването и който е напълно независим от връзката.”

„За участник в научно изследване, който е законово некомпетентен, физически или умствено неспособен да даде съгласие или е малолетен, ръководителят на изследването задължително трябва да получи информирано съгласие от законно упълномощения представител в съответствие с действащото законодателство. Когато един участник, считан за законово некомпетентен, като малолетно дете, може да даде съгласие за решение за участие в научно изследване, ръководителят на изследването задължително трябва да получи това съгласие освен съгласието на законно упълномощения представител.”

6.2.6. Обучение по функционална ендоскопска синусна хирургия (ФЕСХ):

Обучението в областта на функционалната ендоскопска хирургия през последните две десетилетия преминава през бурни трансформации, свързани с напредъка на технологиите. Класическият модел на анатомични дисекции върху кадаври постепенно губи своето значение. Причините и проблемите са същите, като при обучението по анатомия. Аудио-визуалните средства позволяват обучаващите се да наблюдават директно на екран действията на обучаващия. От друга страна и обучаващите имат по същия начин възможност да следят работата на обучаващите се и да им дават точни насочени инструкции. Възможността за интегриране с навигационна система позво-

лява оптимално комбиниране на информацията от ендоскопската находка и КТ-анатомията. Това позволява допълнително развиване на усета за посока и ориентация. Съществува опасност от преповеряване и създаване на прекалена зависимост от техническите средства.

Други алтернативи на практическо хирургично обучение в областта на ендоскопската хирургия на носа и околоносните кухини представляват дисекциите върху животински спесимени (агнешки глави). Макари и почти несъпоставими от чисто анатомична гледна точка, те подпомагат развитието на сръчност за работа с инструментите и осигуряват добра хаптична обратна връзка. Разработват се и полимерни модели на човешки глави и околоносни кухини като моделът S.I.M.O.N.T. (Sinus Model Otorhino Neuro Trainer). Бегъл поглед върху актуалните днес дигитални технологии и развитието на 3D-принтерите ни подсказва, че скоро подобни модели ще могат да се създават изключително лесно и на символична цена - както еднотипни за стандартизирано обучение, така и строго индивидуални (за конкретен пациент), на които да се отработват предварително стъпките на по-трудни оперативни интервенции. Еднотипните модели позволяват репродуцируемост на условията на обучение и сравняване на постигнатия резултат.

Третият клон учебни пособия с отношение към ендоскопската синусна хирургия са симулаторите, базирани на виртуална реалност. Няколко примера за подобни са: Madigan Endoscopic Sinus Surgery Simulator: ES3, Nasal Endoscopy Simulator: NES, Voxel-Man SinuSurgery и Dextroscope. Тези виртуални симулатори постепенно започват да се доближават до класическата форма на обучение с трупен материал и се приема, че са полезни допълнения в процеса на практическото обучение на хирурзите. У нас съществува вече богата традиция в организирането на курсове по функционална и ендоскопска хирургия на носа и околоносните синуси. Домакин на първия подобен с ръководител Prof. H.P. Zenner бе МУ - Плевен. Първият курс с операции на живо (гост-лектор проф. W. Draf) бе организиран от МУ - Пловдив през 2000 г. Множество международни курсове по ринопластика и функционална ендоскопска хирургия на околоносните кухини се организират от Българското ринологично сдружение (БРС) под организацията и ръководството на Проф. д-р Диляна Вичева, както и в МУ- Варна от Доц. д-р Николай Сапунджиев. През 2019 г. за първи път се проведе международен курс върху пресен кадавър за специализанти по време на 15 годишния юбилей на БРС, а по време на COVID-19-кризата (2020 г.) се осуети провеждането на традиционния курс на УМБАЛ "Св. Георги" под ръководството на Проф. д-р Карен Джамбазов, както и други ринологични събития на национално и международно ниво. Очевидно бъдещето е или във ваксината, или в допълнителната виртуализация на подобни обучителни семинари.

1.7. Детски хроничен риносинусит

1.7.1. Епидемиология и предразполагащи фактори:

Този раздел е значително разширен, отразявайки нова информация от литературата. Оценката за разпространението на хроничния риносинусит (ХРС) при педиатрични пациенти сега достига 4% . Пасивното и активното

тютюнопушене е свързано с хроничен ринит и риносинуит при деца, макар че ясна и окончателна причинно-следствена връзка между алергичния ринит и ХРС не е установена. Доказателствата сочат, че аденоидите могат да действат като резервоар за патогенни бактерии, вместо причина за обструкция, докато връзката между ГЕРБ и ХРС при деца остава спорна. Голямо проучване на база данни предполага значителен фамилен риск, свързан с педиатричния ХРС, но проучвания върху монозиготни близнаци не показват, че и двата близнака винаги развиват полипи, което показва че факторите на околната среда са толкова вероятни, колкото и генетичните, за да повлияят на появата на назални полипи.

1.7.2. Възпалителни механизми:

Множество проучвания предполагат регулация нагоре (upregulation) на различни възпалителни вещества, важни за адаптивния и вродения имунитет, както и ремоделиране на тъканите в синусите, аденоидите, носните промивки, слюзта и серума при деца със ХРС. Въпреки че доказателствата все още са оскъдни, тези проучвания предполагат роля на възпалителни механизми при педиатричния ХРС. Въпреки че много от маркерите са успоредни с тези, наблюдавани при възрастни, данните са много хетерогенни и все още не се поддават на ендотипизиране. Възпалителни цитокини присъстват в тъканите на синусите на деца със ХРС и са по-обилни при наличие на съпътстваща астма. Въпреки че възникват още доказателства в подкрепа на регулация нагоре (upregulation) на възпалителни маркери в тъканите на параназалните синуси и носните промивки на деца със ХРС, данните също са сравнително ограничени и хетерогенни и отново не се поддават на ендотипизиране.

1.7.3. Лечение на детския ХРС, включително клиничен подход за интегрирани грижи:

Медикаментозната терапия остава основна в лечението на педиатричния хроничен риносинуит. Назална иригация с физиологичен разтвор се препоръчва за лечението на ХРС при деца. Добавянето на назални антибиотици към иригацията с физиологичен разтвор не се препоръчва. Понастоящем няма доказателства в подкрепа на лечението на деца с ХРС с орални или интравенозни антибиотици. Няма и доказателства в подкрепа на използването на продължителна терапия с макролиди при деца със ХРС.

Интраназалните стероиди се препоръчват за употреба при деца със ХРС, въпреки липсата на доказателства с добро ниво на достоверност. Това се основава на безопасността при деца и благоприятните данни за ефикасност при възрастни с ХРС и деца с ринит.

Почти няма научна подкрепа за други спомагателни терапии, като антихистамини (интраназално или перорално), левкотриенови модификатори, деконгестанти (интраназално или перорално) или разреждители на слюз, и тези терапии не се препоръчват. Изключение е използването на спомагателни терапии, когато са показани за съпътстващо заболяване като алергичен ринит или ГЕРБ.

Хирургическата интервенция се обмисля за пациенти с ХРС, при които подходящата медикаментозната терапия не е била ефикасна (и по-рядко - при усложнен остър риносинуит). Изглежда, че аденоидектомията с/без антрална

иригация със сигурност е най-простата и безопасна първа процедура за разглеждане при по-малките деца със симптоми на ХРС. Доказателствата сочат, че антралната иригация трябва да се обмисли в допълнение към аденоидектомията при деца с астма, които имат по-тежко заболяване според предоперативните КТ образи. ФЕСХ е безопасна и вероятно ефективна хирургична модалност при деца с ХРС, и може да се използва като основна модалност или след неуспех от аденоидектомията при по-големи деца. Решението за приложение ѝ зависи от тежестта на заболяването, възрастта и съществуващите съпътстващи заболявания. Процентът на тежките усложнения след детския ФЕСХ е 0.6%, а процентът на леките усложнения - 2%.

Систематичният преглед на литературата доведе до интегриран клиничен подход за грижи при детския ХРС. Диференциалната диагноза в първичната помощ е широка, като най-съществената диагноза при малки деца е аденоидната хипертрофия/аденоидит.

При вторичната и третичната помощ, ИПГ също препоръчва иригация с физиологичен разтвор и ИНКС като лечение на първа линия, последвано от аденоидектомията със или без иригация на синусите, ако е необходимо. ФЕСХ се запазва за по-големи деца, при които липсва успех от аденоидектомията (с иригация на синусите). ХРС при деца може да е индикатор за тежки заболявания като имунодефицити, муковисцидоза или първична цилиарна дискинезия. Практикуващите лекари трябва да са наясно с тези, както и със сериозните усложнения, които се нуждаят от незабавно насочване.

1.8. Съпътстващи заболявания при хроничен риносинусит:

Ролята на алергията, включително атопичната болест на централното отделение (central compartment atopic disease), имунодефицитите и тяхната роля при ХРС, подготовката на УНГ специалистите преди насочване към имунологи (a work-up for ENTs before referring to immunologists), заболявания на долните дихателни пътища, включително астма, кистозна фиброза и ПЦД, гъбичен риносинусит, васкулит и грануломатозни заболявания и тяхната роля в ХРС всички са обсъдени.

1.8.1. Роля на алергията и хроничния риносинусит:

През последните години стана ясно, че ролята на алергията при ХРС зависи от различни фенотипове/ендотипове на ХРС. При някои фенотипове/ендотипове като АГРС или атопична болест на централното отделение (central compartment atopic disease), изглежда че алергията играе важна роля, докато при други разпространението изглежда не е по-голямо, отколкото в общата популация, въпреки че дори при тези групи пациенти алергията може да бъде утежняващ фактор.

Алергичният ринит (АР) е силно разпространено заболяване и има значително припокриване в симптоматиката между ХРС и АР. Не винаги е лесно да се оцени ролята на сенсibiliзация към алергени при пациенти с ХРС, особено при перениалните сенсibiliзации. Оптималното лечение на алергичния ринит изглежда препоръчително.

1.8.2. Имунodefицитите и тяхната роля в ХРС:

Условията, които са свързани с имунodefицит, са от клинично значение за ринолозите, тъй като някои пациенти, които представят с ХРС, са предразположени към тяхното състояние от подлежащо имунodefицитно състояние. Състоянията на имунodefицит могат да накарат пациентите с ХРС да реагират по-малко благоприятно на стандартните терапии, а някои пациенти се нуждаят от специфично лечение за своите имунodefицити, за да бъдат оптимално лекувани техните ХРС.

Тестването на имунната функция при всички пациенти, които представят с ХРС е почти със сигурност неоправдано, тъй като е вероятно да доведе до повече фалшиво-положителни резултати от истински положителни резултати. Въпреки това се препоръчва прибегването до стандартно лечение (и особено бързото възстановяване на симптомите след спиране на антибиотиките) и асоциирането на ХРС с инфекции на долните дихателни пътища (пневмония, особено ако е рецидивираща, или бронхиектазия), за да се идентифицират пациентите, които изискват някаква форма на имунно тестване.

За пациенти с ХРС, за които се подозира, че имат хуморален имунodefицит поради характеристиките на представянето им или отговора им на лечение, измерването на нивото на серумните имуноглобулини е основното изследване. Ако нивата са нормални, но подозрението за хуморален имунodefицит е голямо, се препоръчва насочване към клиничен имунолог.

Най-добрият подход за потвърждаване на диагнозата антияло-дефицитно нарушение е измерването на серум-специфични титри на антитела (обикновено IgG) в отговор на ваксинните антигени. Този подход включва имунизирани на пациент с протеинови антигени (например тетанусов токсин) и полизахаридни антигени (например пневмококи) и оценка на нивата на антителата преди и след имунизация.

Лечението на пациенти с първичен имунен дефицит може да се състои от антибиотици за дълъг период, често на половин доза, пневмококови ваксинации и заместителна имуноглобулинова терапия. Разпространението на вторичния имунен дефицит се увеличава поради увеличената употреба на имunosупресивни средства като ритуксимаб, кортикостероиди и други лекарства, и оториноларинголозите трябва директно да търсят употребата на имunosупресивни средства в анамнезата.

1.8.3. Болест на долните дихателни пътища, включително астма във връзка с ХРС:

Като се има предвид епидемиологичната и патофизиологична връзка между ХРС и болестта на долните дихателни пътища, понятието за глобална болест на дихателните пътища придоби по-голям интерес, което доведе до по-добра диагностика и терапевтични подходи при пациенти с глобална болест на дихателните пътища. Възпаление на долните дихателни пътища често съществува при ХРС, като до две трети от пациентите с ХРС са засегнати от коморбидна астма, ХОББ или бронхиектазии. Съобщава се, че ендоскопската хирургия на синусите при астма подобрява множество клинични параметри на астмата с подобрен общ контрол на астмата, намалена честота на пристъпите на астма и брой хоспитализации, както и намалена употреба на орални инхалаторни кортикостероиди.

1.8.4. Муковисцидоза:

Кистозната фиброза (КФ) е генетично състояние, съкращаващо живота, причинено от мутация в гена на регулатора на проводимостта на кистозната фиброза (CFTR), водеща до дефектни хлоридни канали, което води до секретите с повече от два пъти по-висок вискозитет отколкото секретите на индивиди без КФ. В западния свят се прилагат национални скринингови програми при новородени за специфични генетични нарушения, включително КФ. Двустранната назална полипоза при деца може да бъде клиничен показател за КФ. Затова, основна цел при лечението на пациенти с КФ е предотвратяване или забавяне на хронични белодробни инфекции. Съществува високо съгласуване (съвпадение?) на бактерии, култивирани от параназалните синуси (въз основа на иригация, тампони или лигавични биопсии) и от белите дробове.

Лечението на КФ понастоящем е симптоматично, докато лечението на основния генетичен дефект, като по този начин се лекува болестта, все още не е възможно. Въпреки това, новите възможности за лечение, като (комбинацията от) Ivacaftor, който представлява CFTR потенциатор, и Tezacaftor, селективен CFTR коректор, показаха обещаващи резултати за подобряване на ринологичното качество на живот при пациенти с КФ.

Няколко проучвания са оценили ефекта на синусовата хирургия върху белодробната функция с дивергентни заключения. Синусовата хирургия се препоръчва при пациенти с КФ без хронична белодробна инфекция или с трансплантиран бял дроб в опит да се ерадикират грам-отрицателните бактерии в околосните синуси, като по този начин се избягва или предотвратява повторна колонизация на белите дробове. Откриването на грам-отрицателни бактерии в синусите на ранен етап е важна стъпка към ерадикацията на бактериите и предотвратяването на хронична бактериална инфекция на синусите. Употребата на локални антибиотици корелира с подобряване на симптоматиката и ендоскопската оценка и е безопасно.

1.8.5. Първична цилиарна дискинезия:

Първичната цилиарна дискинезия (ПЦД) е съвкупност от редки наследствени нарушения, които засягат подвижните реснички и се наследяват предимно по автозомно рецесивен начин. Situs inversus (т.е. синдром на Картагенер) съществува в приблизително половината от всички случаи на ПЦД. Както мъжете, така и жените, диагностицирани с ПЦД, често представят с нарушения на фертилитета, тъй като репродуктивният процес до голяма степен зависи от цилиарната функция. ПЦД има силна връзка с анамнеза за ХРС, като е асоцииран с ХРСсНП при 15-30% от пациентите и често се наблюдава при деца със ХРС. ПЦД също предразполага към бактериални инфекции, често включващи *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *P. aeruginosa*. При липса на сигурни клинични и параклинични критерии за диагностициране на ПЦД, потвърждаването на диагнозата само с клиничен преглед е предизвикателство. Електронно микроскопският анализ на ресничките може да даде ценна информация за цилиарната ултраструктура и функция. Трябва обаче да се отбележи, че ресничките могат да изглеждат нормални при па-

циенти, които представят със симптоми, силно подсказващи за ПЦД поради мутации, които могат да доведат до нормална структура.

Редица изследвания показват, че издишаният азотен оксид (NO), особено нивата на производство на NO в носа, са ниски при пациенти с ПЦД. Гранична стойност на назалния NO от <77 nl/мин може да позволи разкриване на ПЦД с чувствителност и специфичност съответно 98% и >99%, след изключване на КФ и остри вирусни респираторни инфекции. Доказано е, че продължителната макролидна терапия води до значително подобрене в симптоматиката на ПЦД поради противовъзпалителните и имуномедиращите свойства на антибиотика. Хирургическа интервенция (ЕСХ) може да е необходима, когато медикаментозната терапия не е била успешна.

1.8.6. Гъбичен риносинуит:

Гъбичките са повсеместни в нашата среда и чрез специализирани изследвания те могат да бъдат открити в носната слуз от почти всички здрави и болни синуси. Съществуват обаче няколко форми на синусова болест, които са свързани с гъбички като патогени. В тези ситуации, вместо гъбичките да определят болестният процес, обикновено имунното състояние на гостоприемника определя клиничната картина.

Имало е много предишни дебати относно ролята на гъбичките в ХРСн-НП. Някои автори предположиха, че отговор към гъбичките може да бъде основата за повечето тип 2 доминирани полипоидни форми на ХРС. Последващи изследвания обаче не подкрепиха това. Затова, тази глава ще разгледа тези три фенотипа на ХРС, свързани с гъбички, но умишлено се съсредоточава върху АГРС като уникален фенотип, и неговото лечение в рамките на по-широкото определение на ХРС.

Гъбично топче представлява неинвазивна колекция от гъбични отломки. Последни проучвания показват, че анатомичните варианти не допринасят съществено за формирането им, което в максиларния синус е по-често свързано със стоматологични интервенции. Неостеогенезата на стената на максиларния синус е често срещана с гъбични топчета в сравнение с нормалните пациенти и е независима от бактериалната коинфекция. Изолираната максиларна или сфеноидна синусова опацификация е маркер за неоплазия при 18% и злокачествено заболяване при 7-10% от пациентите, представлящи с тези рентгенологични находки, така че клиницистите трябва да внимават с консервативното лечение и да имат нисък праг за ранна хирургична интервенция. Малко се е променило в лечението на гъбични топчета от 2012, което остава хирургично, състоящо се в отстраняване чрез подходяща антростомия. Съобщава се обаче, че постоянната дисфункция на синусовата кухина с мукостаза достига 18% и затова някои автори предлагат медиална максилектомия за някои максиларни случаи. Инвазивният гъбичен риносинуит (ИГРС) почти винаги е асоцииран с имунокомпроментация, от които диабет (50%) и хематологични злокачествени заболявания (40%) представляват 90% от отчетената имуносупресия. ИГРС се дефинира като всяко със-

тояние, при което гъбичните хифи могат да се видят „вътре“ в лигавичната тъкан, демонстрирайки класическа ангиоинвазия или други инфилтративни модели, които водят до тромбоза, инфаркт на тъканите и некроза. Въпреки че първоначално са описани няколко форми на инвазивно заболяване: грануломатозна, хронична и фулминантна, всички те потенциално представляват имунокомпрометирана реакция на гостоприемника към гъбите. Най-разпространените патогенни причинители остават видовете Zygomycetes (*Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*) и *Aspergillus*. Едностранното рентгенологично заболяване е типично, но загубата на усилване на контраста при МРТ е по-чувствително (86%) от КТ (69%) за откриване на инвазивно гъбично заболяване. Серумният анализ чрез PCR (серум или цяла кръв) и/или галактоманан за инвазивна аспергилоза могат да бъдат полезни.

Съществуват три принципа за лечение:

1. Трябва да се започне системна противогъбична терапия;
2. Пациентите трябва да бъдат подложени на поне ендоскопски хирургически дебридмент на некротичната синоназална тъкан, което може да е необходимо да се повтори;
3. Имулната супресия на пациента трябва да бъде намалена когато е възможно.

Алергичният гъбичен риносинуит (АГРС) е вид полипоиден хроничен риносинуит, който се характеризира с наличието на еозинофилен муцин с неинвазивни гъбични хифи в синусите и свръхчувствителност тип I към гъбички. Ръководната група на EPOS2020 обсъди дали терминът “еозинофилен гъбичен риносинуит” би бил по-добър чадърен термин, но беше договорено, че “алергичният гъбичен риносинуит” трябва да се запази като основен термин поради обичайната употреба, като се отбелязва, че не всички случаи имат доказателства за алергична реакция към гъбички. АГРС представлява около 5-10% от случаите на ХРС.

В идеалния случай всички пет от първостепенните критерии в оригиналните Vent-Kuhn диагностични критерии трябва да бъдат изпълнени за да се постави диагнозата, тъй като три от петте са често срещани в повечето случаи на ХРСсНП. Тези основни критерии се състоят от следното:

1. Назална полипоза;
2. Гъбички при оцветяване;
3. Еозинофилен муцин без гъбична инвазия в синуидалната тъкан;
4. Свръхчувствителност тип I към гъбички;
5. Характерни рентгенологични находки с диференциална плътност на меките тъкани при КТ сканиране и едностранно или анатомично дискретно засягане на синусите.

Второстепенните критерии включват костна ерозия, кристали на Charcot Leuden, едностранно заболяване, периферна еозинофилия, положителна гъбична култура и липса на имунодефицит или диабет. КТ изследване показва плътно разположени хипердензитети в синусите с разширяване и ерозия на костните стени, докато при МРТ изследване сигнални празнини се появяват

както в T1, така и в T2 образите.

Основното лечение остава оперативното, тъй като медикаментозното лечение само по себе си обикновено не е ефективно. Въпреки това, пероралните стероиди както пре-, така и постоперативно са от полза. Небулизирани локални кортикостероиди намаляват рецидивите, и алерген имунотерапията също е била полезна при атопични индивиди, но проучванията са ретроспективни и с недостатъчна достоверност. Има някои доказателства, че пероралните противогъбични лекарства могат да намалят рецидивите, но не подобряват симптомите.

Гъбичният риносинусит остава важен фенотип на ХРС в неговите инвазивни и неинвазивни форми. Клиницистите трябва да имат нисък праг за търсене на диагнозата му (a low threshold for seeking its diagnosis), особено при имунокомпрометираните.

Основното лечение остава оперативно, въпреки че може да се комбинира с медикаментозни терапии в инвазивни и алергични форми. Има интегриран клиничен подход за АГРС, въпреки че ръководната група откри, че диагнозата в първичната и вторичната помощ може да бъде трудна.

1.8.7. Васкулит:

ANCA-асоциираният васкулит включва ГПА, ЕГПА и микроскопичения полиангиит (МПА), и често засяга горните дихателни пътища и по-специално синоназалната област, където те могат да бъдат объркани за често срещаните форми на хроничен риносинусит.

Класически ГПА засяга носа, белите дробове и бъбреците, но може да присъства във всяка система и се познават ограничени форми на заболяването.

Две трети от пациентите първоначално представят с УНГ-свързан симптом, от които по-голямата част са ринологични. По време на протичането на заболяването по-голямата част от пациентите с ГПА изпитват назални симптоми, като пациентите имат кори (75%), ринорея (70%), затруднено носно дишане (65%), кървене (59%), намалено обоняние (52%) и болки в лицето (33%). ANCA тестовете се превърнаха в основният метод за диагностика при васкулит.

Положителен с-ANCA тест и протеиназа-3 (PR3) ще потвърдят клиничната диагноза на ГПА при до 95% от пациентите с активно системно заболяване.

Приложението на ANCA тест трябва да се обмисли при всеки пациент със съмнителни клинични прояви, по-специално носни кори и носно кървене, особено ако те се чувстват диспропорционално неразположени.

Злоупотребата с кокаин под формата на назално „шмъркане“ може да наподобява синоназалните симптоми на ГПА и може да даде позитивна с-ANCA и PR-3, което прави трудна диференциация между състоянията. Без лечение средната преживяемост на системния ГПА е пет месеца.

Съвременното имunosупресивно лечение със стратегия за комбинирана ремисия, индукция и поддържане, значително подобри това до средна продължителност на живота от 21,7 години от диагнозата, подпомогана от по-висока информираност и по-ранна диагностика.

Назална иригация, локални интраназални кортикостероидни спрейове или кремове, напр. триамцинолон и/или назална маз (nasal lubricant) като 25% капки глюкоза и глицерин, меден мехлем (honey ointment) или воден гел, обикновено се препоръчват заедно с редовният дебридмент на коритете.

Възможната етиологична роля на *Staphylococcus aureus* доведе до използването на дългосрочен перорален ко-тримоксазол (триметоприм-сулфаметоксазол) и локални антистафилококови кремове в носа.

Реконструктивната хирургия има много ограничена роля и е свързана с лоши резултати, повече белези и сраствания, така че трябва да се прилага в краен случай. Еозинофилната грануломатоза с полиангитит (ЕГПА) (порано позната като синдром на Churg Strauss) е рядка форма на васкулит, характеризираща се с астма в начална възраст, тежък ринит, назални полипи и други системни прояви в резултат на широко разпространена еозинофилна грануломатозна инфилтрация на тъканите.

ЕГПА трябва да се има предвид при всеки пациент с тежка назална полипоза, който не се повлиява от конвенционалната терапия. Активната ЕГПА се характеризира с изразена периферна еозинофилия (обикновено >1500 клетки/ul или $>10\%$) и позитивността към ANCA се открива в част от пациентите.

При повечето пациенти контролът на заболяването се постига с имunosупресивна терапия, обикновено перорален преднизолон +/- цитотоксични лекарства като пулс циклофосфамид, азатиоприн, микофенолат мофетил и метотрексат, в зависимост от тежестта на заболяването при представянето. Саркоидозата е хронично мултисистемно възпалително заболяване с неизвестна етиология, характеризиращо се с неказеиращ гранулом.

Няма дефинитивен тест за саркоидоза, освен положителната биопсия. Кръвните тестове могат да включват повишени срумни и уринарни нива на калций, повишена алкална фосфатаза и повишен серумен ангиотензинконвертиращ ензим (САКЕ), но нито един от тях не е диагностичен (чувствителност 60%; специфичност 70%).

Системните стероиди остават основното лечение при саркоидоза, макар че хидроксихлорохин, стероид-запзващи цитотоксични агенти, като метотрексат и TNF-алфа антагонисти, като инфликсимаб, се използват.

Таблица 1.7.1. Доказателства подкрепящи лечението на ХРС при деца

Лечение	Ниво на достоверност на доказателствата	GRADE препоръки
Антибиотици	1b (-)	Липсват високо ниво доказателства, които да подкрепят ефикасността на приложението на краткотрайни или дълготрайни антибиотици за ХРС при деца.
Назални кортикостероиди	5	Липсват доказателства относно ефикасността на интраназални стероиди при лечението на ХРС при деца. Независимо от това ръководната група EPOS подкрепя тяхното използване с оглед техните противовъзпалителни ефекти и високата безопасност при деца
Системни стероиди	1b (+)	Добавянето на курс системни стероиди в намаляващи дози към антибиотик (не-ефективен самостоятелно) е по-ефективно от плацебо при лечението на педиатричния ХРС. Разумната употреба на тази схема е препоръчителна предвид системните странични ефекти.
Иригация с физиологичен разтвор	1b (+)	Съществуват няколко клинични проучвания демонстриращи ефективността на иригации с физиологичен разтвор при педиатрични пациенти с ХРС. Ръководната група EPOS подкрепя използването на физиологичен разтвор предвид отличната история за безопасност при деца.
Аденоидектомия	4	Аденоидектомията е ефективна при малките деца със симптоми на ХРС. Ръководната група EPOS подкрепя аденоидектомията при малки деца рефрактерни към подходящата медикаментозна терапия.
ФЕСХ	4	ФЕСХ е безопасна и ефективна за лечението на по-големи деца с ХРС рефрактерни към медикаментозна терапия или предходна аденоидектомия.

8. Конкомитиращи заболявания при пациенти с хроничен риносинусит (ХРС)

8.1. Роля на алергията при пациенти с хроничен риносинусит

8.1.1. Епидемиология и предразполагащи фактори:

Влиянието на алергичното възпаление върху развитието на хроничния синусит, тежестта на протичане и терапевтичния отговор, все още не е напълно изяснено. Алергичното възпаление с мукозния оток на назалната лигавица и забавения мукцилиарен, може да повлияе за развитието и/или тежкото протичане и/или лечението на ХРС.

По литературни данни, няма категорично заключение за влиянието на алергичното възпаление на ХРС, както при хроничния риносинусит без назална полипоза (ХРСбНП) така и при хроничния риносинусит с назална полипоза (ХРСсНП).

В своето проучване Wilson et al. открива 9 статии в които изследват връзката между алергиите с ХРСбНП, където четири проучвания откриват корелация и 5 не откриват такава. При ХРСсНП те установяват 18 статии, от които десет откриват връзка, седене откриват и една откриват възможна такава. Четири проучвания сравняват ролята на алергията при ХРСсНП и ХРСбНП и отново резултатите са разнородни.

В статиите не се съобщават получени резултати от проведена противоалергична терапия при ХРСбНП или ХРСсНП. Авторите смятат, че ролята на алергията при ХРСсНП и ХРСбНП продължава да бъде дискусативна с много ниско ниво на доказателственост.

От 2014 са публикувани много значителни проучвания. Актуално не-системно проучване показва, че различни фенотипове/ендотипове на ХРС, като алергичен микотичен риносинусит (АГРС) или изолиран субтип на хроничен риносинусит с назална полипоза така наречения "central compartment atopic disease" (CCAD), могат да бъдат асоциирани с алергия. Този факт е констатиран също в проучване във Великобритания като анализира различните фенотипове на ХРС и контрола в специализираната медицинска помощ. Те откриват преобладаване на докладваните инхалаторни алергии при 20% от ХРСбНП срещу 31% при ХРСсНП с основна разлика, че има сенсibiliзация към акарии. (9% срещу 16%) Други актуални проучвания посочват, че целогодишните алергии са по-чести при пациенти с ХРС от тези със сезонна алергия. Наличието на целогодишна алергия е рисков фактор за ХРС. Влиянието на атопията върху тежестта на симптомите на ХРС е неясна.

Проучванията показват липса на разлика в тежестта на симптомите между пациентите с/без атопия при пациенти с ХРСсНП. Но при пациенти с ХРСбНП резултатът се различава, като в две от проучванията установяват разлика и в другите две не откриват такава.

Таблица 8.1.1. обобщава данни от актуални проучвания след EPOS2012, свързани с атопичната сенсibiliзация и ХРС.

Автор	Пациенти	Асоциираност	Място на проучването
Benjamin et al. 2019(11)	CRSsNP/CRSwNP	Преобладаване на атопия в 52% при CRSsNP и 76% при CRSwNP. Пациентите с атопия имат много по-тежки радиологични промени сравнени с тези без атопия.	Tertiary Allergology Department, ENT
Shen et al. 2019(2)	CRS	ImmunoCAP тест при 51% пациенти с CRS е позитивен. Еозинофилията в системната кръв при алергичните пациенти е значително по-изразена от тези с неалергичен ринит.	Department of Otolaryngology
Ho et al. 2019(16)	CRS	При 53% от пациентите с CRS има позитивна сенсibiliзация към алерген. Атопията се асоциира с по-млада възраст, периода на операция, CRSwNP, астма еозинофилен CRS. Атопията се свързва също и с нарастващата тежест на назалните симптоми, с влошаване на обоняние / вкус и нуждата за оценка на симптомите при пациенти с CRS.	Rhinology and Skull Base Research Group
Philpott et al. 2018(7)	CRSwNP/ CRSsNP / алергичен микотичен риносинусит	В контролната група на пациентите, 13,1 % докладват инхалаторни алергии, 20.3% при CRSsNP, 31.0% при CRSwNP и 33.3% при AFRS. При пациентите алергични към акарипроцентът при CRSwNPs (16%) е значително по-висок сравнен с този при пациенти с CRSsNPs (9%). Чувствителността към аспирин в контролната група е 2.26%, 3.25% при CRSsNP, 9.61% при CRSwNP и съответно 40% при AFRS.	Population study
Hamizan et al. 2017(482)	Пациенти, след назална ендоскопия	Дифузен полипоиден оток, най-силно провокиран от контакт с инхалаторен алерген.	Department of Otolaryngology– Head and Neck Surg
Li et al. 2016(12)	CRSwNP	Пациентите с атопия са по-млади от тези без. Не откриват връзка между атопията и тежестта на протичане на заболяването и риска от рецидиви при хроничния риносинусит с назална полипоза.	Department of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surg
Yacoub 2015	CRSwNP	60% от пациентите са с атопия. Пациентите с атопия имат по-висок риск от рецидиви.	
Green et al. 2014(8)	CRS	При пациентите с CRS, 73% имат най-малко един позитивен алерген от кожния prick тест сравнени с 32% при контролната група 32% с идиопатична хронична. При CRS целогодишната алергия е много по-честа от сезонната.	Allergy and Clinical Immunology Branch

CRS - хроничен риносинусит; CRSsNP- хроничен риносинусит без назална полипоза;
CRSwNP- хроничен риносинусит с назална полипоза

8.1.2. Патофизиология:

Алергичното възпаление на назалната мукоза причинява оток на микозата с намаляване скоростта на мукоцилиарния клирънс, което води до редуциране освобождаването на проинфламаторните агенти. В допълнение, при пациентите с ХРСсНП обикновено преобладава присъствието на 2 тип Т хелпери/T-cell (Th2) цитокин-медирано възпаление на назалната мукоза, с еозинофилна тъканна инфилтрация. В последно време ХРС се класифицира на различни ендотипове/субтипове базирани на асоциираността им с типовете на възпаление 1 и 2. Също така, алергията протича като тип 2, което е подобно възпаление между алергията и ХРС. Въпреки това, описаните механизми за това как алергията влияе на ХРС, са много различни.

Алергичният ринит възниква при попадане на чужд протеин/алерген върху сенсibiliзираната лигавица, през мукозните бариери чрез дендритните клетки и CD4-позитивните лимфоцити, с генерализиране на антиген-специфични Th2 лимфоцити и имуноглобулин Е (IgE) - секретират плазматични клетки.

При сенсibiliзирани пациенти алергена предизвиква кръстосано свързване на специфичните IgE с повърхността на мастоцитите с настъпване на дегранулация. Отделят се медиатори на възпалението, хемокини и цитокини, водещи до активиране и на други възпалителни клетки. Алергенът има ограничен достъп до синусната лигавица при неоперирани синуси, но могат да бъдат засегнати при възпаление на назалната мукоза и намален синусен дренаж.

Тежкият ХРС като цяло не се разглежда като алергично заболяване, но придружаващия алергичен ринит може да засили тип 2 възпалителните механизми при ХРС. Актуално проучване сред Китайската популация посочва разликата в имунопатологичния профил на назалната мукоза при атопични и не- атопични пациенти с ХРСбНП подозиращи, че при Китайската популация коморбодността на ХРСбНП и алергичния ринит са свързани с тип 2 възпалителната реакция, докато при фенотипа ХРСбНП без алергичен ринит не възниква такъв тип възпаление (тип 2).

Типично за алергените е че притежават протеазна активност, която може да повлияе на епителните клетки по три начина: директен ефект върху свързването на протеините, реакция с повърхностните клетъчни протеазно активирани рецептори и чрез т.нар toll-like рецептор 4 (TLR4)-зависеща епителна активация.

Протеазната активност на алергените може да предизвика освобождаване на епител-продуциращи от тип 2 цитокини и хемокини, някои от които също се откриват при ХРС. По отношение на потенциалното съвпадение в патогенезата на алергичния ринит и ХРС, Kouzaki et al. посочват по-ниска експресия на два протеазни инхибитора (цистатин А и SPINK5) в назалния епител при пациенти с “ еозинофилен” ХРС сравнено с контрола-групата с ХРС без еозинофилен синдром.

Липсата на баланс между протеазите и протеазните инхибитори в епител-

ните бариери, се подозира като причина в патогенезата на заболяванията, протичащи по тип 2. С напредване на нашите познания относно взаимоотношенията на имунната бариера и околната среда, взаимодействието между алергените в патогенезата на ХРС, ще стават по ясни.

При пациенти с ХРСсНП, в полипоидната тъкан се откриват локални поликлонални IgE. При пациенти с атопия и назална полипоза, стимулирането на производство локално на IgE се стимулира от контакт с алерген. Въпреки че хиперимуноглобулинемията се наблюдава и при липса на атопия, която означава, че повишените нива на IgE могат да бъдат резултат и на други патфизиологични механизми.

Цитокините интерлевкин (IL)25 и IL33 могат да индуцират IgE- медиано възпаление чрез стимулацията на продукцията на IL4. Друг механизъм е, когато IgE се продуцира от стимулирането продукцията на естествените за лимфоидните клетки - IL4, IL5 и IL13. Обсъжда се и ролята на мастоцитите в изразеното еозинофилно възпаление при хроничния риносинусит.

8.1.2.1. Central compartment atopic disease /CCAD/ и алергия при хроничните риносинусити:

Central compartment atopic disease (CCAD) е съвсем скорошно описан вариант на ХРС, който се свързва значително с алергия. През 2014, White et al. описва за първи път полипоидните изменения и едематозни промени в областта на средна носна конха при 25 пациенти, които са позитивни за инхалаторни алергии. Предполагаемата етиология се базира на това, че средната носна конха е на директно изложена на инхалираните алергени във въздушния поток. Brunner et al. показват подобна връзка на алергенната сенсibiliзация при пациенти с изолирани промени в областта на средна носна конха както и при тези със дифузна полипоза. DelGaudio et al. откриват подобни промени в областта на задно-горния край на назалния септум, средните конхи и горните конхи. Namizan et al. докладват , че основната част на заболяванията на мукозата е в значителна степен свързана с алергия. Като цяло, основната част на възпалителните промени се асоциират във висок процент с алергия. Нужно е провеждането на много проучвания, които да докажат етиологията и клиничното протичане на субтиповете на ХРС.

8.1.3. Диагноза и диференциална диагноза:

Суспектна клинична анамнеза подкрепена с потвърдителни тестове за сенсibiliзиране към алерген-специфични IgE, прилагайки прик тест анализ или кръвен такъв е важно в поведението както при пациенти с ХРС така и за тези с алергичен ринит. Въпреки, че има значително припокриване на симптоматиката при ХРСи алергичния ринит, последният е широко разпространен.

Оценката на ролята на сенсibiliзацията към алергени при пациенти с ХРС, особено на тези с целогодишна алергия, не винаги е лесна. При съмнения, оптималното лечение за алергичен ринит е препоръчително.

8.1.4. Лечение:

Изследванията показват, че възможностите на противоалергичната терапия в подобряване на симптоматиката и качеството на живот на пациентите с ХРС са ограничени. Терапевтичните принципи за конкомитиращите алергични заболявания какъвто е алергичния ринит, включващи избягване на контакт с алергена, фармакотерапия и алергена- специфична, са приложими за пациентите с ХРС. Употребата на назални кортикостероиди стои в основата на лечението и на двете групи- тези с хроничния риносинусит и тези с алергичен ринит. Едно проучване наблюдава по-малко подобрене в оценката на симптомите (score), назалните полипи, “nasal peak flow” теста и като цяло терапевтичния отговор при групата на пациентите с положителен кожен prick тест от тази с негативен резултат, на терапия с назален будезонид. Въпреки това, наличието на алергия показва липса на влияние върху кумулативната употреба на стероидите между началото и след една година при пациенти с ХРСсНП, където е посочено, че специфичното лечение на алергията при пациенти с назална полипоза може би няма да има добър резултат. Текущи проучвания показват недостатъчни доказателства в препоръката за орални и интраназални H_1 - антихистамини при пациенти с неалергичен ХРС. Системно проучване оценяват влиянието на имунотерапията в нерандомизирани клинични проучвания и обобщава като подчертава несигурността на данните, че има слаби доказателствени данни в подкрепа на употребата на имунотерапията (ИТ) както като допълнителна терапия при пациенти с ХРС, особено в постоперативния период.

В заключение: алергичният ринит и ХРС имат повлияване от употребата на назални кортикостероиди. Съществуват недостатъчни качествени доказателства за друг тип ефективно лечение каквито са антихистамините и имунотерията. Нужни са повече клинични изследвания.

8.2. Имунodefицитни състояния и ролята им в ХРС:

Състоянията, които се асоциират с имунен дефицит са с голямо клинично значение за ринолога, защото някои пациенти се проявяват с ХРС като са с предизспозия към имунodefицитни състояния. От своя страна те могат да бъдат причина за лош терапевтичен отговор на ХРС и изискват специфично лечение за имунния дефицит с цел подобряване терапевтичния отговор ХРС.

Имунodefицитните състояние могат да бъдат първични и вторични, вследствие на друга диагноза или имunosупресивна терапия. Първичните имунodefицитни състояния могат да бъдат класифицирани според типа на засягане на имунната система - В клетките (хуморален имунитет), Т клетките (клетъчен имунитет), фагоцитите или системата на комплемента (вроден имунитет).

Възможни са и комбинация от дефекти. ХРС е най-вече свързан със състояния, които причиняват хуморален имунен дефицит и в тази секция дискусията за първичния имунен дефицит ще обсъди хипогамаглобулинемията.

8.2.1. Епидемиология:

Съществуват доказателства, че имунния дефицит се среща много по-често при пациенти с ХРС. Направен е мета-анализ, който включва 1418 пациенти с ХРСот 13 проучвания, като 23% от пациентите са с лош терапевтичен отговор и 13 % са с рецидивиращ ХРС, като всички имат имуноглобулинов дефицит. Въпреки това, много от пациентите диагностицирани в проучванията включени в мета анализа имат подтип или специфичен дефицит на антитела. Лабораторните критерии за диагностика на тези състояние и клиничните изводи от поставената диагноза, не са еднакво приети. Много от проучвания в мета-анализа са извършена в големи болнични референтни центрове, като това може да доведе до съмнения в изследваната популация за склонност към имунни дефекти. Като оставим тези подозрения настрана, вероятността от хипогамаглоулинемия при пациенти с ХРС е значително голяма в общата популация.

8.2.2. Патопфизиология:

Много от случаите на хипогамаглобулинемията са причинени от генетични мутации. Голяма част от случаите са спорадични, но фамилната анамнеза за хипогамаглоулинемия би породила диагностични подозрения. Имуноглобулините действат предимно чрез опсонизиране на капсулата на бактерии и в съответствие с това действие пациентите с хипогамаглоулинемия са склонни да бъдат податливи на инфекции със стрептококи, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Пациентите с хипогамаглоулинемия са с предиспозиция за развитие на риносинусити, пневмонии, бронхиектазии и възпаления на средното ухо.

8.2.3. Диагноза и диференциална диагноза:

Причините за първична хипогамаглоулинемия:

1. X- свързана агамаглоулинемия
2. CVID (Common variable immunodeficiency)
3. Селективен дефицит на имуноглобулин А (IgA)
4. Селективен дефицит (субклас) на имуноглобулин G (IgG)
5. Селективен дефицит на антитяло

Има и други редки причини като Синдрома на Good, който се свързва със CVID и тимом, и хипер-IgE синдром, при който пациентите страдат от екзема и стафилококови фурункули. Броят на причините за първичната хипогамаглоулинемия продължава да се разширява, тъй като генотиповете а на тези състояния се детерминират. X-свързаната агамаглоулинемия се представя с повтарящи се респираторни инфекции при деца от мъжки пол. Симптомите се развиват след шест месечна възраст, когато пасивната защита от предадените от майката имуноглобулини, се изчерпа. CVID е по-често срещано състояние в ринологичната практика от X-свързаната агамаглоулинемия, защото началото на заболяването е през юношеството. Диагностицират се ниски нива на имуноглобулини и лош отговор при ваксинации.

През 2015 г., International Consensus Document on CVID публикуват предложения за шест диагностични критерия, които да изяснят клиничните и лабораторни аспекти на диагнозата. Пациентите с CVID са с предиспозиция за възникване на някои автоимунни състояние, както и някои злокачествени заболявания като стомашния лимфом.

IgA дефицитът е най-честата имуноглобулинова недостатъчност в общата популация. Честота на засягане варира между 1:173 и 1:3024. Много от пациентите са безсимптомни, но дефицита на IgA би могъл да се прояви при пациенти с предразполагащи заболявания като риносинусити и алергии. IgG има четири вида, или субтипове, всеки от които се различава по функция. При нормални нива на IgG, дефицитите в субтиповете се диагностицират, като един или повече са с намалено серумно ниво. Лабораторните стойности в различните лаборатории могат да се различават. Дефицитът на подклас на IgG е противоречива диагноза и експертите все повече не са съгласни относно значението на тази находка като причина за повторни инфекции. Свръхдиагностиката на дефицит на подклас на IgG като причина за предполагаемия имунодефицит не е рядкост и може да доведе до ненужно дългосрочно лечение. Селективен дефицит на антитела (SAD) се диагностицира, когато пациентите имат нормални серумни нива на имуноглобулин, но атенюиран отговор на полизахаридни антигени. Отговорът на антителата към полизахаридни ваксини като тази с Pneumovax е определен, но диагностичните критерии не са общоприети, което отново води до възможността за свръхдиагностика. ХРС вследствие на хипогамаглобулинемия може да се прояви също както идиопатичния ХРС. Това обяснява защо имаме често закъснение от началото до диагнозата за имуноен дефицит.

Някои клинични особености, могат да повишат подозрението: неадекватен отговор на стандартно лечение (и особено бързо повторение на симптомите след спиране на антибиотиките) и асоцииране с инфекции на долните дихателни пътища (пневмония, особено ако се повтарят или бронхиектазии).

“Изследването на функцията на имунната система при всички пациенти с ХРС е неоправдано, тъй като е възможно да се получат повече фалшиво позитивни резултати, отколкото истински позитивни. Въпреки това се препоръчва горните клинични характеристики да се използват за идентифициране на онези пациенти, които изискват някаква форма на имунно тестване.”

8.2.4. Диагностичният подход на УНГ специалиста преди да се консултира с имунолог:

Не е ясно каква част от имунологичното изследване трябва да бъде извършено от ринолога преди да се насочи към имунолог и това решение се взема на базата на индивидуалните познания и опит на ринолога. Допълнителни проучвания, като например реакции на антитела към ваксини и флоуцитометрия могат да бъдат направени от специалисти и тяхната интерпретация да стои в основата на тези тестове. Най-добрият начин за пот-

върждаване на диагноза за дефицит на антитела е измерването на серум-специфични титри на антитела (обикновено IgG) в отговор на ваксинните антигени. Този подход включва имунизирани на пациент с протеинови антигени (напр. тетаничен токсид) и полизахаридни антигени (напр. пневмококови) и оценка на нивата на преди и след имунизация на антитела..

“За пациентите с ХРС, които са суспектни за хуморален имунодефицит поради клиничното им представяне или в отговора им на лечение, основна роля има изследването на серумните нива на имуноглобулините. Ако нивата са нормални, но подозрението за хуморален имунодефицит остава, насочването към клиничен имунолог е препоръчително.”

8.2.5. Лечение:

За много пациенти с ХРС, които имат деликатни хуморални промени при лабораторно изследване, специфично лечение не е приложимо (като IgA дефицит) или при такива които може да не бъдат посочени (например при дефицити на подклас на IgG).

От първостепенно значение е диагнозата и нейните последици да бъдат установени в колаборация с клиничен имунолог. Възможно е някои резултати да бъдат грешно интерпретирани, което води до ненужно лечение със заместителни IgG или прекомерно предписване на антибиотици.

8.2.5.1. Имуноглобулинова заместителна терапия:

Основното лечение на хипогамаглобулинемия е имуноглобулиновата заместителна терапия. Имуноглобулиновата фракция се извлича от плазмата на голям брой донори, така че да се постигне пасивен имунитет към огромен брой антигени. Оптималният начин на приложение (венозно или подкожно) не е установен. Решението дали да започне един пациент на интравенозна имуноглобулинова терапия, със специализирано наблюдение обаче изисква компетенцията на клиничен имунолог. Поредица от 31 пациенти били проследени от една институция, повечето от които с CVID. По време на имуноглобулиновата заместителна терапия пациентите имали по-малко инфекции на синусите и белия дроб и значително намаляване на резултата от скалата на Lund-Mackay.

По-актуално европейско проучване обаче не намери такова благоприятно въздействие на терапията.

“Прилагани са различни антибиотични средства и схеми за лечение, често в редуцирана доза от обичайната. Понякога се практикува и периодично промяна на вида на антибиотичите на всеки 6 месеца, за да се намали риска от развитие на резистентност. Няма обаче изследвания, които да оценят ползата на това терапевтично поведение.”

8.2.5.2. Профилактична антибиотична терапия:

Въпреки че дългосрочната антибиотична терапия променя резултатите при някои видове синдроми на първичен имунодефицит, контролираните изпитвания свързани с хипогамаглобулинемия, са малко. Дългосрочно проучване на пациенти с CVID установява, че независимо от приложена про-

филактична антибиотична терапия и имуноглобулиновата заместителна терапия, те продължават да имат инфекции, и липсва намаляване на честотата им.

8.2.5.3. Ваксинации:

Установено е, че някои пациенти с ниски нива на антитела към пневмококови серотипове ще реагират благоприятно на конюгираните пневмококови ваксинации, намалявайки нуждата от употреба на антибиотици.

8.2.5.4. Оперативно лечение:

Ефикасността на оперативното лечение на пациенти с хипогамаглобулинемия в сравнение с идиопатичните ХРСне е широко докладвана. В кохортно изследване, сравняващо резултата от функционалната ендоскопска хирургия на синусите (ФЕСХ) при пациенти с имунодефицит (предимно вторични) и идиопатични пациенти с ХРС, установява, че имунодефицитните пациенти реагират, както и тези в контролната група.

8.2.6. ХРС и вторичен имунен дефицит:

В наскоро публикувано проучване при пациенти, които са получавали rituximab за лечение на системни автоимунни нарушения, умерена до тежка хипогамаглобулинемия се наблюдава при 26% от пациентите, но приблизително 50% от тези случаи се подобряват спонтанно. В допълнение, имуноглобулиновото заместване е започнато при 4,2% от пациента поради повтарящи се инфекции. Литературен преглед на свързаните с ХИВ прояви в отоларингологията подчертава високото разпространение на ХРС при пациенти със СПИН. В този смисъл, авторите препоръчват да се мисли и в насока за атипични патогени, риск от натрупване на желязо, протеиново-енергийно недохранване, както и за трансплантираните болни провеждащи профилактика с азолни препарати. Пациентите с лош контрол на диабета имат увреда в имунния отгово и трудно зарастване на раните. Няма обаче данни, които да предположат, че той е рисков фактор за развитието на ХРС. В кохорно изследване на пациенти след ФЕСХ е установено, че пациентите с диабет имат еднакъв клиничен постоперативния период както тези без диабет.

Разпространението на вторичния имунен дефицит се увеличава поради увеличената употреба на имunosупресивни средства като ритуксимаб, кортикостероиди и други лекарства. Ритуксимаб е моноклонално антитяло, насочено срещу CD20, което причинява изчерпване на В-клетките. Тъй като индикациите за ритуксимаб нарастват, така се увеличава и честотата на ритуксимаб-индуцирана хипогамаглобулинемия

8.2.7. Обобщение:

ХРС може да бъде свързан с първичен хуморален имунодефицит. Голяма част от пациентите с хуморален имунодефицитни състояния имат проблеми с долните дихателни пътища, като рецидивиращи пневмонии. Най-добрият скрининг тест в оториноларингологичната практика е изследването на серумните нива на имуноглобулините. По-подробни тестове за имунния ста-

тус на пациента изискват компетенцията на клиничен имунолог и неговата интерпретация на получените резултати. Решението за интравенозно имуноглобулиново лечение и активното наблюдение на пациента, трябва да бъде взето от клиничен имунолог. Потенциалното влияние на вторичните причини за имунодефицитите (в резултат на коморбидност или имуносупресивна терапия) трябва да се има предвид при лечението на пациенти с ХРС.

8.3. Астма- заболяване на ДДП и отношението ѝ към ХРС

8.3.1. Въведение:

Клиницистите, които специализирано се занимават с терапевтирането на ХРС, активно разпитват пациентите за наличие на симптоми свързани с долните дихателни пътища-като кашлица, хрипове, задух и в оптимален вариант са запознати с диагностичните и терапевтични препоръки на EPOS и GINA за лечение както на ХРС, така и на астма.

Възпалението на долните дихателни пътища често съществува при ХРС, като 2/3 от пациентите с ХРС са засегнати от астма, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) или бронхиектазии. Белодробната функция при пациенти с ХРС е значително засегната сравнена с тази при пациенти без ХРС, дори когато те са безсимптомни. Ринитът/риносинуситът са най-разпространи в случаите на коморбидност с астма. Пациентите с астма, ХОББ и бронхиектазии регистрират висок процент на заболяемост с ХРС, до 57% , 40% , и 45% съответно. Проучването HELIUS показва, че ХРС се асоциира с астма възникнала в зряла възраст, а Asthma Clinical Research Network доказва, че ХРС е свързан с повишен риск от обостряне на астма. При пациенти с астма с ХРС острите обостряния на ХРС водят до лош контрол на астмата. GINA 2019 препоръчва оценка на всяко придружаващо заболяване, включително и ХРС във всяка стъпка на терапевтичния подход за астма. Наличието на хроничен ринит е свързано с 30-дневни рехоспитализации на пациенти с астма и ХОББ, както при алергични, така и при неалергични пациенти. При пациенти с ХОББ, наличието на ХРС влияе негативно върху тежестта на възпалението на бронхите и тежестта на протичане на ХОББ.

Съобщава се, че няколко имунни механизма участват в назо-бронхиалното взаимодействие при пациенти с генерализирана болест на дихателните пътища. Както пациентите с астма, така и пациентите с ХОББ показват типичния синоназален възпалителен модел с класическите Th2 и Th2 биомаркери в носните секрети, като се наблюдава и при пациенти с ринит/ХРС.

Следователно, не е изненада, че новите биологични лечения, насочени към възпалителни молекули като IL4, IL-5 и IgE във възпалението на горния и долния дихателен път, са ефективни както при пациенти с астма, така и при пациенти с ХРСсНП. В областта на респираторната алергия и астмата, Braunstahl и колеktiv изследват назо-бронхиалното взаимодействие, с участието на системен и/или невrogenен възпалителен компонент.

Системният път, водещ до бронхиално заболяване чрез назално възпаление, най-вероятно е улеснен от трансмукозно преминаване на екзогенни

частици сред които са алергени, и от дисфункцията на епителната бариера, което се наблюдава при ринита и ХРС.

Неврогенният път, свързващ възпалението в горните отдели и долни на дихателния път, се демонстриран с помощта на животински модели, подчертаващи невро-медираното освобождаване на субстанция П в бронхиалната лигавица при активирание на назално възпаление.

В допълнение към нервната и системната част на назо - бронхиалното взаимодействие, микробиома в сино-назалната кухина също играе роля при възпаление на долните дихателни пътища, тъй като колонизацията на носа със стафилококус ауреус показва значителна връзка с разпространението на астма, и при двата варианта - ХРСсНП и ХРСбНП .

Проучванията върху животни демонстрират влошаването на бронхиалната еозинофилия при назална контаминация със *Staphylococcus aureus enterotoxin B*. Ролята на микробиома за развитието на астма при пациенти с ХРС все още е в процес на изследване.

Като се има предвид епидемиологичната и патофизиологична връзка между ХРС и болестите на долните дихателни пътища, концепцията за заболяване на дихателни пътища започна да представлява по-голям интерес, което доведе до по-добра диагностика и терапевтични подходи при пациенти с генерализирана болест на дихателните пътища.

VAS скалата за оценка на синоназалните симптоми показва съответствия с разширения въпросник SNOT-22, и би могла да се използва за скринингов метод за ХРС при пациенти с астма/ХОББ.

Влиянието на заболяванията на долните дихателни пътища върху ХРС може да бъде разделено на въздействие върху тежестта и контрола на заболяването и резултатите от медикаментозното и хирургичното лечение.

8.3.2. Влиянието на ендоскопската хирургия на синусите върху астмата/ХОББ:

Ендоскопската хирургия на синусите при астма подобрява клиничните показатели на астмата. При този мета анализ средното проследяване във всички проучвания е било 26,4 месеца. Пациентите съобщават за подобрен общ контрол на астмата в 76,1% [95% интервал на доверителност (CI), 71,9% до 80,3%] от случаите. Честотата на астматичните пристъпи намалява при 84,8% (95% CI, 76,6% до 93,0%) от пациентите, а броят на хоспитализациите намалява при 64,4% (95% CI, 53,3% до 75,6%). Намалената употреба на перорални кортикостероиди е наблюдавана при 72,8% (95% CI, 67,5% до 78,1%) от пациентите; инхалаторната употреба на кортикостероиди намалява при 28,5% (95% CI, 22,6% до 34,5%), а употребата на бронходилататор намалява при 36,3% (95% CI, 28,9% до 43,7%) от пациентите. Средното подобрене на прогнозирания форсиран експираторен обем за 1 секунда (FEV1) е 1,62%, но не е статистически значимо ($p=0,877$). Хирургичното лечение на ХРС показва, че има благоприятно влияние при тежка астма, с по-добър контрол на астмата в групата на пациентите с най-тежката форма. За разлика от случаите с астмата, понастоящем има ограничени доказателства за въздействието

на хирургията на синусите при пациенти с ХОББ и с ХРС.

8.3.3. Влияние на астма/ХОББ върху тежестта на ХРС:

Пациентите с ХРС често се диагностицират и с неконтролирана астма като ендоскопската хирургия на синусите (ESS) подобрява стойностите във въпросника mini-Allergen Quality of Life Questionnaire (AQLQ), така и теста за контрол на астма (ACT). В мащабно проучване на резултатите след операция на синусите в големи референтни центрове, астмата не оказва влияние върху степента на контрол след ESS, докато NSAID-обостреното респираторно заболяване (N-ERD) в значителна степен е свързано с лош контрол на ХРС. В друго проучване за оценка на успеха от ендоскопската модифицирана процедура Lothrop, степента на неуспех е била 8,9% за първичните процедури и 21% за ревизионната хирургия. Също в това проучване, един от рисковите фактори за неуспех на първичната ендоскопска модифицирана процедура на Lothrop е N-ERD. При ХОББ се наблюдава по-голяма честота на назални симптоми и патологични находки при назална ендоскопия в сравнение с контролната група с общо намален носов въздушен поток и повишено съпротивление. Патологичната опасификация на един или повече синуси се потвърди в 38% от пациентите с ХОББ. При бронхиектазиите, ХРС се свързва с по-голяма степен на тежест на бронхиектазията, по-лошо качество на живот (HRQOL), намаляване на обонянието, повишени нива на възпалителни маркери, намаляване интервалите на екзацербация).

8.4. Муковисцидоза (CF):

Муковисцидозата е генетично заболяване, значително намаляващо дължината на живота, причинено от мутация в гена регулатор на проводимостта на муковисцидозната трансмембрана (CFTR), водеща до дефект в хлоридни канали. CF е най-честото смъртоносно автозомно рецесивно заболяване в Европейската популация, като засяга всички раси. Ирландия и Фарьорските острови имат най-високо разпространение на CF в света, съответно 68 на 100 000 (1: 1461) в Ирландия и 56 на 100,000 (1:1775) за Фарьорските острови (94). CFTR генът кодира сAMP-зависимия хлорен канал и дефект в гена води до аномален транспорт на хлор и натрий през клетката. Вследствие на това секретите на дихателните пътища съдържат по-ниска концентрация на натриев хлорид/сол/, което води до повишен вискозитет два пъти повече при пациенти с CF от тези без CF. По този начин секретът е дехидратиран и лепкав, което намалява мукоцилиарния клирънс и благоприятства възникването на инфекции; при най-тежко протичащи води до повишена чувствителност към бактериални инфекции в долните дихателни пътища с CF-патогенни грам-отрицателни бактерии, по-специално *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter xylosoxidans* и *Burkholderia cepacia*, причинявайки прогресивно нарушение в белодробната функция и в краен етап-смърт.

Стафилококус ауреус се среща в ранна детска възраст като обикновено носителството му се свързва с лоши клинични резултати. Срещат се и метицилин-резистентни щамове, които са свързани с прогресивно влошаване на

белодробното страдание. Често грам-отрицателните бактерии се превръщат в доминиращи патогени в зряла възраст. *Staph.aureus* често присъства като патогенно хронично носителство в горните и долните дихателни пътища. По този начин основна цел при лечението на пациенти с CF е предотвратяване или забавяне на хронични белодробни инфекции. Предотвратяването на хронична белодробна инфекция обаче е трудно постижимо и по-голямата част от пациентите с CF са били колонизирани или заразени при достигане на зряла възраст.

Съществува голямо съответствие между изолираните патогени от околоносните кухини (базирайки се на изолати от иригация, взети с тампон материали или мукозна биопсия) и тези от белите дробове (96).

С течение на времето *P.aeruginosa* развива определени фенотипни черти, включващи свръхпродукция на алгинат, намалени темпове на растеж и липса на производство на фактор на вирулентност, нивата на чувствителност и подвижност. Много често инфекциите започват в околоносните синуси и могат да причинят първоначалната и временна белодробна колонизация или да допринесат за хроничните белодробни инфекции при пациент с CF. Предполага се, че последното се дължи на благоприятна среда в секретията на синусите на пациентите с CF, по-високото съотношение на имуноглобулин (Ig) A: IgG, което редуцира възникването на възпалителен процес (100), ниска концентрация на кислород, образуването на бактериален биофилми, по-ниска ефективна бионаличност на антибиотиците в сравнение с тази белите дробове. В допълнение, носителството на интрамукозни бактериални колонии трудно биха могли да се ерадикират.

Двустранната назална полипоза при деца често е клинична изява за CF(III); назалната полипоза при пациенти с CF е по - честа в детска възраст е по-честа, с разпространение при възрастните до 50% .

При пациентите с CF, анатомично синусите се представят често хипопластични, независимо от понесени предишната операции. Проучване върху възрастни пациенти с CF показва, че 66% от фронталните синуси са били или апластични, или хипопластични. Често се наблюдават и мукоцелета, които водят до образуване на пиоцеле и остеосклеротични изменения, с типични възпалителни промени като напр. при ХРСсНП - оток и проминиране на лигавицата или дори до липса на латералната носна стена. Повечето пациенти с CF имат характерни СТ промени от ранна детска възраст, като системата за оценка на Lund-Mackay не е оптимална за приложение. Алтернативни СТ скали за оценка на промените в синусите при пациенти с CF, са предложени от Eggesboe, Sheikh или Rasmussen, като те могат да бъдат по-приложими. Само 7% от пациентите с CF са без възпалителни промени в синоназалната лигавица При пациентите с CF, назалната полипоза се характеризира с изразена неутрофилия, не толкова с еозинофилия, в сравнение с пациентите без CF. Възможно е пациентите с CF да не докладват своите симптоми, свързани с ХРС. Няколко от докладваните от пациента мерки за резултатите (PROM) заключават, че пациентите с MB имат симптоми на ХРС, като две трети от

тях отговарят на критериите на EPOS. Хората, които са носители на един дефектен CFTR ген, могат да бъдат по-предразположени към развитие на ХРС. Симптомите включват гъст назален секрет, постназален секрет, затруднено носно дишане, тежест в лицевата област и намалено обоняние. Съществува силна връзка между хранителния статус и белодробната функция при пациенти с CF и е известно, че намаленото обоняние влияе на хранителния статус при пациенти и без CF. Неописуемо и за разлика от пациенти с първична цилиарна дискинезия, пациентите с МВ имат по-ниска честота на отит в сравнение с общата популация. Няма обяснение на факта, че пациентите с първична цилиарна дискинезия, пациентите с CF имат по-нисък риск от развитие на среден отит в сравнение с общата популация. Няколко проучвания изследват връзка между генотипа на CF и тежестта на протичане на заболяванията на околоносните кухини, но резултатите са противоречиви. Пациентите- хетерозиготни за мутации в CFTR гена, могат да бъдат изложени на повишен риск от ХРС. Въпреки това, доказателствата за връзка между пациентите- хетерозиготи и ХРС са оскъдни. Calton et al. твърдят в своето проучване, в което лекували ХРС, че хетерозиготните CFTR имат значително по-висок риск за ХРС, като имат също по-малки околоносни кухини параназални синуси.

8.4.1. Диагноза и диференциална диагноза:

Поставянето на диагнозата на CF е многоетапен процес, който включва потен тест, генетичен анализ и клинична оценка. Диагнозата на CF се поставя, когато пациентът има както клинични прояви на заболяването, така и доказателства за дефект в CFTR каналите. Ранното откриване, извършено чрез скрининг, може да предотврати недохранване и да забави непосредствените белодробни инфекции, а няколко проучвания доказаха, че националната програма за скрининг подобрява преживяемостта и намалява заболяемостта при пациенти с CF.

В западната част на света се прилагат национални скринингови програми за специфични генетични нарушения, включително CF при новородени.

Диагностични тестове/възможни тестове:

Неонатален скрининг: през първите няколко дни след раждането се извършва убождане на петата и се изследва за повишени нива на имунореактивен трипсиноген, панкреатичен ензим. Повишеното ниво на имунореактивен трипсиноген предполага диагноза за CF. Въпреки това, имунореактивният трипсиноген може също да бъде повишен поради други причини, напр. недоносеност, стресово раждане или ако човек е носител на гена за муковисцидоза. Поради това скрининговият тест трябва да бъде подкрепен от диагностичен тест, преди да се постави диагнозата CF.

Генетично изследване: възможно е да се тества за мутации в CFTR гена чрез кръвен тест или чрез проба взета с тампон от лигавичната повърхност на бузата. Идентифицирането на две причиняващи заболявания мутации в гена на CFTR потвърждава диагнозата. Специфичността и чувствителността се оценяват като високи, когато се идентифицират две мутации, причи-

няващи заболяване. Положителният генетичен тест обаче се придружава от потен тест.

Потен тест: измерва се количеството хлориди в потта. По-високото количество хлориди в потта ($> 60\text{mmol/l}$) в сравнение с нормалните стойности потвърждава диагноза CF. Тестът се извършва чрез поставяне на разтвор/пилокарпин най- често върху предмишницата или бедрото и чрез стимулиране с лек електрически ток се провокира производство на пот. Тестът се понася добре, като се съобщава само за лек дискомфорт.

Таблица 8.4.1. Класификация на мутациите в CFTR гена според ефекта върху белтъчния продукт / преводът е съгласуван с INSPIRO)

CFTR клас/мутация	Описание	Пример за мутация
Клас I	Скъсен белтъчен продукт	G542X
Клас II	Белтъкът не може да достигне клетъчната мембрана	F508del
Клас III	Пропускливостта на канала не се регулира правилно	G551D
Клас IV	Намалена хлоридна проводимост на канала	R117H
Клас V	Намален синтез на нормален белтъчен продукт, обикновено свързан с неправилно процесирание	A455E
Клас VI	Нестабилност на белтъчния продукт	r-delta-F508

8.4.2. Патофизиология:

CFTR мутациите могат да бъдат класифицирани в 6 класа, като всеки клас посочва различен дефект във функцията на CFTR каналите и причината за CF. Клас I мутация е резултат от производство на късен белтъчен продукт /CFTR протеин. Клас II са най-честите форми на мутация в гена и причиняват нарушен транспорт на белтъка до клетъчната повърхност. Клас III са мутации, свързани с пропускливостта на канала и липсата на правилна регулация, и клас IV мутация, при която имаме намалена хлоридна проводимост на канала CFTR. Клас V мутация е свързана с намален синтез на нормален белтъчен продукт, обикновено свързан с неправилно процесирание и клас VI мутация - нестабилност на белтъчния продукт CFTR.. Най- честата мутация, която се наблюдава е в $\Delta F508$, клас II мутация, но приблизително 2000 различни мутации са идентифицирани при това заболяване. Наличието на две мутации от клас I, II или III са категоризирани като високорискови генотипове, докато поне един клас IV или V мутация са категоризирани като генотип с нисък риск. Високо рисковите генотипове са свързани със значително пониска преживяемост и по-лоша белодробна функция в сравнение с нискорисковия генотип . Както бе споменато по-горе, влиянието на генотипа вър-

ху заболяванията на синусите е противоречив. Ferril et al. в ретроспективно проучване разгледали пациенти със заболявания на синоназалната лигавица с CF и установили значителна разлика в тежестта на протичане на заболяването при пациентите с високорискови генотипове от тези с нискорискови. Те описват как високорисковите генотипове са били свързани с повишена честота на хипоплазия/аплазия и остеосклеротични промени, оценявани чрез СТ изследване. Abuzeid et al., от друга страна, не откриват по лошо-протичане на синоназална болест при високорискови генотипове в сравнение с нискорискови, когато преглеждат ретроспективно пациенти, оценявайки ги по SNOT-22, оценка чрез носната ендоскопия и оценка на стадий от СТ изследването. Доказано е, че вкусовият рецептор T2R38 играе роля в откриването и лекуването на грам-отрицателни организми.

Нефункционалните полиморфизми в гена T2R38 корелират с тежестта на заболяването на синусите при пациенти с хомозиготна мутация на ΔF508.

Генетичните маркери като прогностичен фактор за тежестта на ХРС при пациенти с CF, както и диагностичен инструмент, който може да помогне при адаптиране на лечението на пациенти с CF, може потенциално да подобри синоназалния QOL при пациенти с CF, като същевременно сведе до минимум ненужното лечение. Необходими са по-нататъшни проучвания за използването на генетични маркери за оценка на тежестта на протичане на заболяванията на синусите при пациенти с CF и евентуално могат да помогнат при бъдещи методи на лечение.

8.4.3. Лечение

8.4.3.1. Генна терапия:

Лечението на CF понастоящем е симптоматично. Лечението на основния генетичен дефект все още не е открито и по този начин да бъде излекувана и болестта. Възстановяването на CFTR и неговата функция чрез прехвърляне на правилни версии на CFTR гена на дихателните пътища може да бъде първата стъпка в генната терапия. Замяната на CFTR ген би била ефективно лечение на CF, независимо от основния клас на генна мутация. Доставка на CFTR гена чрез адено-асоцииран вирус досега е показано единствено в модел на прасе. Необходими са допълнителни проучвания с други генни вектори и *in vivo* модели.

Към днешна дата няма одобрена от FDA генна терапия

8.4.3.2. TgAAV-CF:

TgAAC-CF, адено-асоциирана CF трансмембранен регулатор на проводимостта вирусна вектор (CFTR) вирусен вектор / генна конструкция е предложено като терапевтично средство за лечение на заболявания на синусите при пациенти с муковисцидоза. Засега обаче не е установен съществен ефект на TgAAC-CF и последното проучване на ефекта на TgAAC-CF е на повече от 17 години. Понастоящем няма научни доказателства за използването на TgAAC-CF при лечението на болестите на синусите.

8.4.3.3. Ivacaftor:

Ivacaftor е генно-базиран терапевтичен агент, одобрен от Американската агенция по храните и лекарствата и Европейската агенция по лекарствата за лечение на пациенти със специфични мутации на CF. Ivacaftor е CFTR потенциатор, който увеличава вероятността за отваряне на CFTR каналите в клетъчната повърхност, като по този начин увеличава потока на йони през канала. Ivacaftor е одобрен за лечение на различни мутации от клас III (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N и S549R), и за лечение на една от мутациите в клас IV (R117H). Наскоро е показано при пациенти с CF, че транспортният протеин IFT88, се натрупва в базалната мембрана в ресничестите респираторни епителни клетки. Последният демонстрира нов възможен патофизиологичен вътреклетъчен механизъм; и при пациенти с CF, получаващи ивакафтор, е получена нормализация на локализацията на IFT88. Доказано е, че Ivacaftor подобрява функцията на белите дробове при пациенти с CF и е демонстрирал няколко други полезни извънцелеви ефекти, включително позитивно въздействие при хроничен риносинусит. Установено е, че Ivacaftor подобрява ринологичния QOL при пациенти с CF, оценявани по SNOT-20. Освен това няколко доклада документират реверзибилност в промените в синусната лигавица при пациенти с CF след лечение с Ivacaftor с нормализирани СТ промените на заболяване на синусите на CF и облекчение в синусната симптоматика. Показано е също, че Ivacaftor потенциира ефекта на някои антибиотици, включително ципрофлоксацин, дори проявява антибактериални свойства. Допълнителни проучвания за комбинирана терапия и специфичния ефект на Ivacaftor върху хроничен риносинусит *in vivo* са показани.

8.4.3.4. Tezacaftor/Ivacaftor:

Tezacaftor е селективен CFTR коректор, който улеснява клетъчния транспорт на CFTR и възстановява CFTR протеина в правилното положение на клетъчната повърхност. Tezacaftor в комбинация с Ivacaftor е одобрен за лечение на пациенти с мутации на F508del, тип II мутация.

8.4.3.5. Муколитици:

Както при пациентите без CF с ХРС, лечението на синоназални симптоми започва с медицинска терапия преди хирургическа интервенция.

8.4.3.5.1. Dornase alfa (rhDNase):

Назалната иригация, комбинирано с инхалиран Dornase alfa под формата на аерозол, показва значително по-добра ефективност от приложението само на иригация/промивка на назалната кухина. В противовес, използването на хипертоничен физиологичен разтвор не води до значителна полза.

8.4.3.5.2. Локални антимикробни средства:

Използването на локални антибиотици корелира с подобряване на симптоматиката, ендоскопскопската оценка при неконтролирани проучвания, и

е безопасно. По отношение на постоперативното лечение повечето изследвания използват локално и/или системно антибиотично лечение. Често обаче се наблюдават повтарящи се инфекции. Аплицирането на резорбируеми антибиотици /бактериофаги/CFTR - модулиращи лекарства /Poloxamer/ и т.н. може да помогне за ерадикирането на бактериите след операция.

8.4.3.5.3. Друго терапевтично поведение:

Доказано е в голяма степен, че назалните иригации на носа с физиологичен разтвор облекчават симптомите при пациенти с CF и процедурата се понася добре. Противоречиви са мненията за влиянието на локалните стероиди като лечение за ХРС при пациенти с CF.

Cochrane проучване (включително 1 плацебо контролирано проучване) установява, че локалните стероиди нямат значителен ефект върху субективните оплаквания на пациентите с назална полипоза, но са ефективни по отношение на намаляване размера на носните полипи.

Системен преглед, свързан с употребата и влиянието на локалните стероиди върху ХРС при пациенти с CF, включително неплацебо-контролирани проучвания, показва значителни ползи при лечението на ХРС. Няма проучвания, отнасящи се до влияние върху синоназалните симптоми при пациенти с CF със системни стероиди.

8.4.3.6. Оперативно лечение:

Пациентите с CF и ХРС, често са резистентни към медикаментозната терапия и затова се препоръчва хирургична намеса на синусите. Ендоскопската хирургия на синусите при деца и възрастни с CF е безопасна процедура, въпреки анатомичните вариации при пациентите. Няколко доклада показват, че хирургията на синусите намалява синоназалните симптоми при пациенти с CF, въпреки че това често е само временно подобрене с необходимост от ревизионна операция. В проучване, включващо 106 пациенти с CF, необходимостта от ревизионна хирургия е била 28% в рамките на три години след операцията. При описанието на хирургичните процедури няколко проучвания съобщават, че е необходимо да се извършват по разширени операции, напр. тотална етимоидектомия, медиална максилектомия и различни оперативни процедури по Draf. Синусната хирургия също се препоръчва да се извършва при пациенти с CF без хронична белодробна инфекция или с трансплантиран бял дроб с цел да се постигне ерадикацията на грам-отрицателни бактерии в околоносните синуси, като по този начин се избягва или предотвратява повторна колонизация на белите дробове. В тези случаи е важно да се обърне внимание на всички околоносни синуси интраоперативно, независимо от предоперативните данни от КТ, с цел удължаване на времето до възникване на белодробна инфекция, въпреки че дори след операция на синусите, те не винаги са лесно достъпни за приложение на локални лекарства. Децата с CF, претърпели операция на синусите, могат да получат известно подобрене на параметрите на белодробната функция, въпреки че тази промяна може да е временна.

В заключение, няколко проучвания са оценили ефекта на хирургията на синусите върху белодробната функция с разнородни мнения. При оценката на докладите е важно да се вземе предвид състоянието на предоперативния белодробен статус и наличие на инфекция, обема на хирургията на синусите, следоперативното лечение и да се има предвид, че естественият ход на CF е влошаването на белодробната функция.

Откриването на грам-отрицателни бактерии в синусите на ранен етап е важна стъпка към ерадикирането на бактериите и избягване на възникването хронична бактериална инфекция на синусите.

Изолираните микроорганизми от средния носов ход, както и тези от промивките на носа, повишаващи антителата срещу *P. aeruginosa* като намаляват функцията на белите дробове показват, че има инфекция на синусите. Въпреки това, грам-отрицателни бактерии се откриват и в параназалните синуси по време на операция при пациенти с CF, независимо от отрицателните предоперативните култури, получени от средния носов ход или от назалните промивки. Значението на микробното разнообразие все още не е известно.

8.5. Първична цилиарна дискинезия

8.5.1. Епидемиология и предразполагащи фактори:

Първичната цилиарна дискинезия (PCD) обобщава редки наследствени нарушения, които засягат подвижните реснички, първоначално се наричаше „синдром на неподвижната ресничка“. По-късно се установи, че ресничките не са напълно неподвижни и името е променено на първична цилиарна дискинезия, за да се разграничи от вторично придобитата такава. В края на 90-те години бяха идентифицирани няколко варианта на генотип за PCD. Въпреки многообразието от мутации, които могат да причинят PCD, клиничните изяви при всички пациентите са следните: продуктивна кашлица, ринит и повтарящи се инфекции на горните и долните дихателни пътища. Пациентите с PCD имат нарушен мукоцилиарен клирънс, което води до повишен риск от развитие на повтарящи се респираторни инфекции от момента на раждането. Точната честота и разпространение на PCD е трудно да се представи, тъй като няма клинични и параклинични критерии, специфични за заболяването.

Така настоящите епидемиологични анализи за PCD могат да бъдат до голяма степен пренебрегнати поради липсата на единен диагностичен тест като „златен стандарт“.

Актуална прогноза за разпространение на PCD е 1:15-30 000 живородени деца.

През 2010 г. Kuehni et al. провежда голямо международно проучване на 1192 деца от 26 европейски страни и отчита честота на PCD от 1 на 10 000-20 000 раждания.

Тъй като родствеността е рисков фактор за PCD, широко разпространение има в Пакистанската общност в Обединеното кралство (1: 2265) и в Амишките и Менонитските общности в Съединените щати. Въпреки че съществуват

големи несъответствия в епидемиологичните данни за РСД, поставянето на диагнозата на РСД се оценява като предизвикателство във всички проучвания, като диагностичните практики вероятно допринасят за неточни оценки. Mirra et al. подкрепят това като демонстрират голям брой посещения (50-100) при лекар на много пациенти преди да бъдат диагностицирани с РСД. Като се има предвид това, те оценили средно периода за диагностициране в Европа е 5.3 години.

Ключови точки | Кое е новото от EPOS2012:

1. Съществува висока степен на съвпадение на бактериалната контаминация на околоносните синуси (взета при назални иригации, с тампон, или биопсия от мукозата и тази на белите дробове) .

2. В западната част на света се прилагат национални скринингови програми за специфични генетични нарушения, включително CF при новородените.

3. Нефункционалните полиморфизми в гена T2R38 корелират с тежестта на протичане на заболяванията на синусите при пациенти с хомозиготна мутация на ΔF508.

4. Ivacaftor е генно-базиран терапевтичен агент, одобрен от Американската агенция по храните и лекарствата и Европейската агенция по лекарствата за лечение на пациенти със специфични мутации на CF. Ivacaftor е CFTR потенциатор, който увеличава възможността за отваряне на CFTR каналите на клетъчната повърхност, като по този начин увеличава потока на йони през канала.

5. Приложението на Ivacaftor е доказано, че подобрява ринологичния QOL при пациенти с CF, оценен от SNOT-20.

6. Tezacaftor в комбинация с Ivacaftor е одобрен за лечение на пациенти с мутации на F508del, клас II мутация.

7. Използването на локални антибиотици е безопасно и корелира с подобряване на симптоматиката и ендоскопското оценяване при неконтролирани проучвания.

8. Някои проучвания препоръчват хирургията на синусите да се извършва при пациенти с CF, без хронична белодробна инфекция или с трансплантиран бял дроб, с цел да се постигне ерадикация на грам-отрицателни бактерии в параназалните синуси, като по този начин ще се избегне или предотврати повторна колонизация на белите дробове.

8.5.2. Патофизиология:

PCD се причинява предимно от мутации в гени, които засягат подвижните реснички и се наследява предимно по автозомно рецесивен начин, което прави фамилната анамнеза за РСД и сходството в асцендиращите рискови фактори. Идентифицирани са повече от 35 причинно-следствени гени, което допълнително затруднява ранното диагностициране на РСД.

Петте гена, в които най-често се срещат мутации, са DNAH5; DNAH11; DNAI1; CCDC39; CCDC40, като повече от 20 други гена са свързани с кон-

кретни етнически групи и географски региони.

Knowles et al. изчислява, че от 35^{-те} публикувани PCD гени 65-70% от пациентите с PCD имат две мутации в един от тези гени. Като се има предвид важната функция на ресничките в тялото, дефектите в тези структури се проявяват в широк спектър от заболявания. PCD може да се асоциира с хидроцефалия, бъбречна поликистоза, билиарна атрезия, сколиоза (5%-10%), хуморален имунодефицит (6.5%), вродени сърдечни заболяване (5%) и пигментация на ретината. Ситус инверсус (т.н. Синдром на Картагенер) се наблюдава приблизително в половината от всички случаи на PCD. Както мъжете, така и жените, диагностицирани с PCD, често присъстват с нарушения на фертилитета поради репродуктивния процес, до голяма степен зависим от цилиарната функция.

PCD се асоциира в голяма степен с хроничен риносинуит (ХРС)

PCD е пряко свързана с клиничната история на пациентите с хроничен риносинуит (ХРС), тъй като е част от първоначалния триаден процес на заболяването. При критична оценка за тежестта на заболяването на синусите при 64 възрастни с PCD, всички пациенти съобщават за анамнеза за ХРС (179). PCD се асоциира с ХРСсНП при 15% до 30% от пациентите, и често се среща при деца с ХРС. PCD е шредразполагаю фактор за развитие на бактериални инфекции, най-често със *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, и *Pseudomonas aeruginosa*. Потвърждавайки тези открития, мета-анализ през 2017 г. на 46 проучвания (1823 пациенти) с PCD или CF установява, че най-често срещаните микроорганизми, открити в синусите на пациенти с PCD, са *Haemophilus influenzae*, последван от *S. pneumoniae* и *P. aeruginosa*.

8.5.3. Диагноза и диференциална диагноза:

Поради липса на категорични клинични и параклинични критерии за диагностициране на PCD, потвърждаването на диагнозата на PCD с клиничен преглед е предизвикателство, тъй като характерните симптоми като ринит, серозен отит, кашлица и повтарящ се бронхит често се наблюдават при пациенти с негативни за PCD пациенти. Те често имат оплаквания от заболявания на долните дихателни пътища и почти винаги хроничен ринит. Тези симптоми се манифестират с назална обструкция, епизодична лицева болка и аносмия.

При наличие на назална полипоза при назална ендоскопия в детска възраст, винаги трябва да се вземе предвид диагнозата PCD или CF.

Lucas et al. изработват примерен диагностичен тест, подкрепящ диагнозата PCD:

1. Ситус инверсус с придружаващи респираторни или назални симптоми
2. Неонатален респираторен дистрес с неясна причина
3. Сестра/брат с първична цилиарна дискинезия (PCD), особено ако е симптоматична.
4. Ежедневна влажна кашлица (може да бъде пренебрегната от родителите)
5. При преценка за изследване за муковисцидоза, помислете и за тества-

не за PCD, особено ако са налице ринит, риносинуит или “glue ear”

6. Неуточнена бронхиектатична болест

7. Серозен отит с придружаващи симптоми от страна на горните и долни дихателни.

8. Сърдечно заболяване, свързано с хетеротакси синдром, и при съмнение за респираторни проблеми, носни или ушни.

8.5.3.1. Микроскопия:

Трябва да се отбележи, че ресничките могат да изглеждат нормални при пациенти, които имат симптоми, свързани с PCD поради мутации, които могат да доведат до нормална структура.

Последните постижения в технологиите значително подобриха диагностичните подходи към PCD. Електронно микроскопски анализ на ресничките може да даде ценна информация за цилиарната ултраструктура и функция. Трябва обаче да се отбележи, че ресничките могат да изглеждат нормални при симптоматични пациенти, свързани с PCD, но съществуват мутации, които могат да доведат до нормална структура. При биопсия на респираторния епител, на електронна микроскопия (ЕМ) цилиарните аксонемии могат да бъдат изследвани за дефекти на външната и вътрешната динеиновина вериги, “радиалните спици” и / или централни микротубули. Тази техника е чувствителна за 70% от всички случаи на PCD. За оценка на вълновата форма на ресничките може да се използва високоскоростна видеомикроскопия за потвърждаване на PCD. Въпреки че технологиите изискват опитен персонал за работа, се препоръчва високоскоростна видеомикроскопия като част от панел за диагностика на PCD, въпреки че броят на центровете, които могат да осъществят това в световен мащаб, е ограничен. Изследването на честотата на цилиарните движения и неговата визуална оценка без устройство за високоскоростен запис е ненадеждно поради високия риск от фалшиво позитивни и фалшиво негативни резултати. Няколко са високоспециализираните центрове, които могат да осъществят култивиране на клетъчни култури от ресничести клетки в специализирана среда (ALI) с последващ анализ на цилиарното движение като алтернативен подход за оценка на дисфункцията на ресничките.

8.5.3.2. Генетика:

За да се тества дефицит на определени цилиарни протеини, като например DNAH5, DNAI2, DNALI1 и RSPH4A/RSPH1/RSPH9, може да се използва имунофлуоресценция. Оцветяването на тези протеини може да ни даде количествени и качествени резултати при определяне дали дефицита на цилиарни протеини обяснява фенотипа на пациент, при когото има съмнение за Първична цилиарна дискинезия (ПЦД). Генетичните тестове се препоръчват като част от панела от тестове за диагностициране на ПЦД и подобряват възможностите за диагностициране на това заболяване. С до момента 35 гена известни с участието си в патогенезата на ПЦД, мулти-генен панел от 19 от тези гени могат да се използват за диагностиката, и това става по-достъпно,

след като няколко лаборатории и компании, одобрени (Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) регулаторна програма на САЩ за учредения, работещи с човешки проби), започнаха наскоро да предоставят такава услуга. Генетичните изследвания струват средно между 1,500 и 4,500 \$, което разубеждава доста от хората, подходящи за изследване. Панела от генетични изследвания може да включва пълния анализ за трансмембранните регулаторни протеини при кистична фиброза.

8.5.3.3. Издишан назален азотен оксид:

Редица изследвания показват, че издишаният азотен оксид (NO), и особено нивата на образувания носен NO (nNO) са ниски при пациенти с ПЦД. Назалния NO може да се използва като добър диагностичен маркер при оценяване на пациенти със симптоми, насочващи към ПЦД. Докато при някои пациенти с ПЦД може нивата на NO да са нормални, високите или нормални нива на назален NO могат да насочват лекуващия лекар към изключване на ПЦД като диференциална диагноза, особено при пациенти с анамнеза насочваща към ПЦД. Noone и сътр. показаха в експериментален дизайн, включващ 110 пациенти, че има значителна разлика в нивата на NO, наблюдавани между пациенти с ПЦД (n=78) и нормалната контролна група. Измерванията на нивата на NO в групата с ПЦД значително се различават от тези направени на здравата контролна група, с няколко измервания под 100 nl/min. Докато механизмът за ниските нива на nNO при ПЦД не е напълно ясен, измерването на nNO е препоръчително като част от диагностичния панел от тестове за ПЦД при възрастни и деца >5 г. възраст.

Стойности на назалния NO < 77 nl/min позволява установяване на ПЦД с чувствителност и специфичност съответно от 98% и > 99%, след изключване на кистична фиброза и остри вирусни респираторни инфекции.

8.5.3.4. Образна диагностика:

Образните изследвания при ПЦД показват много често засенчени околоносни кухини на компютърна томография (КТ). Хипоплазия или аплазия на фронталните или сфеноидалните синуси се открива при > 50% от възрастните с ПЦД.

8.5.4. Лечение:

Има недостатъчно доказателства с висока стойност по отношение на лечението на пациенти с ПЦД, като за момента повечето протоколи за лечение следват клинични изпитвания при кистична фиброза (КФ) или са извлечени данни от малки проучвания (observational studies) с кратък период на проследяване. След като веднъж е поставена диагнозата се препоръчва дълготрайно проследяване на пациента от оториноларинголога. Децата с ПЦД се препоръчва да посещават детски оториноларинголог на всеки 6 месеца, а възрастните пациенти могат да посещават специалист при нужда. Продължителната терапия с макролиди е показала значително подобрене в симптоматиката на ПЦД поради противовъзпалителните и имуномедираните свойства на

антибиотика. Консервативното лечение на Хроничния риносинуит (ХРС) при пациенти с ПЦД е фокусирано върху облекчаване на симптомите. Терапевтичните варианти включват промивки със солеви разтвори, локални кортикостероиди (КС) и продължителни курсове с антибиотици. Но за момента няма проспективни проучвания, които да са оценили лечението на ХРС при пациенти с ПЦД.

Вероятно промивките със солеви разтвори са безопасен метод за изчистване на задържания секрет в горни дихателни пътища в резултат на нарушен мукоцилиарен клирънс.

Интраназалните кортикостероиди имат положителен ефект при ХРС като цяло и също могат да потискат възпалението и при ПЦД. Обаче, инхалаторната терапия с КС не се препоръчва при лечение на възпаление на долните дихателни пътища при ПЦД, освен при пациенти с придружаваща астма. Хирургично лечение - Ендоскопска синус хирургия (ЕСХ) може да бъде необходимо при случаите на неуспешна консервативна терапия. Няколко малки и няколко ретроспективни проучвания оценяват потенциалните преимущества на лечението чрез Едноскопска синус хирургия при пациенти с ПЦД и всички тези проучвания показват субективни ползи. Допълнителни рандомизирани клинични проучвания са необходими за очертаването на ползите от оперативното лечение и съпътстващата терапия.

Ключови точки | Какво ново в EPOS2020

1. Броят на генетичните локуси, имащи отношение към ПЦД е увеличен над 35.
2. Диагностичните критерии сега включват назален азотен оксид (nNO).

8.6. Гъбичков риносинуит:

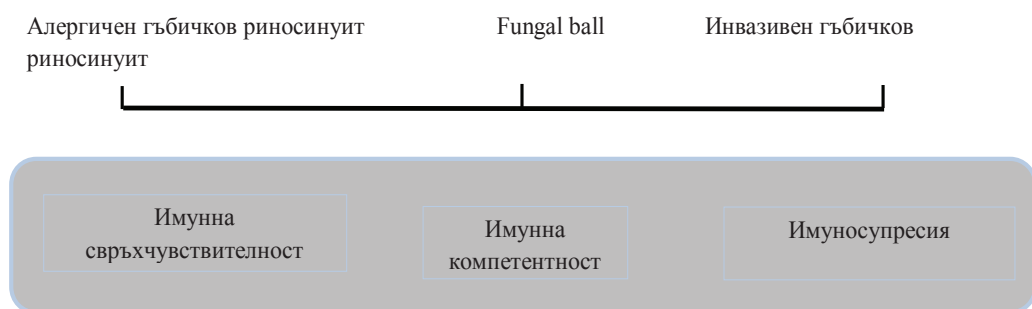
Фунгите се срещат навсякъде в околната среда и при по-задълбоченото им търсене могат да се открият в назалния мукозен секрет при почти всички здрави и болни синуси. Има няколко форми на заболявания на околоносните кухини, които се свързват с фунгите като патоген. В тези случаи не фунгите определят развитието на заболяването, а всъщност състоянието на имунната система на гостоприемника е определящото за клиничната симптоматика. Дефинирането и категоризирането на гъбичковия риносинуит все още е дискутабилно, но най-често приетата система разделя пациентите на такива с нормална имунна система и на имунокомпрометирани пациенти. При пациенти с нормално имунокомпетентно състояние, гъбичките стават патоген, когато последните не могат да бъдат отстранени механично чрез мукуса. За разлика от инертните и нежизнеспособните частици, които попадат в мукусния слой, фунгите могат да се делят и да образуват топка или срастване на гъбичкови хифи. Когато това се случи, това струпване на гъбички е широко познато като „гъбичкова топка“ (fungal ball). Fungal balls в синусите преди са били познати като “mucetoma“. Хифите не са инвазивни, така че имунният отговор е сходен с този към други чужди тела при имунокомпетентни пациенти. При имуносупресирани пациенти, фунгите могат да се превърнат от

повсеместни обитатели на околната среда в инвазивно инфекциозно заболяване. Вероятно вида на гъбите и тежестта на имunosупресията са причината за разнообразието от остър/ хроничен и грануломатозен вид на инвазивния гъбичков риносинуит. Гъбичките от род *Aspergillus* са често срещани и разпределението им и формирането на fungal ball и съответно причиняването на инвазивно заболяване акцентират върху факта, че факторите от страна на гостоприемника играят важна роля в протичането на заболяването. По време на бурна имунна реакция или реакция на свръхчувствителност, при контакт с мукозата за определен период от време гъбите индуцират силен Th2 имунен отговор и водят до полипоиден възпалителен фенотип, познат като Алергичен Гъбичков Риносинуит (АГРС). Тази реакция може да е толкова бурна, че да доведе до промяна в локалната анатомия, включително и на окото, черепната кухина и лицето.

Фунгите се срещат навсякъде в околната среда и при по-задълбоченото им търсене могат да се открият в назалния мукозен секрет при почти всички здрави и болни синуси.

Съществуват доста дискусии по отношение на ролята на фунгите в патогенезата на Хроничен Риносинуит (ХРС) с носни полипи. Някои автори предлагат тезата, че имунния отговор към фунгите може да е в основата на повечето Th2 доминирани полипоидни форми при ХРС. За момента това не е научноизследователски доказано. Затова тази глава ще представи тези три фенотипа на свързан с фунги ХРС. Има международен фокус върху АГРС като уникален фенотип, както и към неговото лечение, в рамките на по-широкото определение за ХРС.

Фиг. 8.6.1. Преглед на взаимодействието на фунгите с човешкия имунен отговор
Фунги и човешкия имунен отговор



8.6.2. Гъбичкова топка (fungal ball)

8.6.2.1. Терминология:

Fungal ball е срастването или натрупването на гъбичков дебрис обикновено в рамките на един синус. Максималният и сфеноидалният синус са най-често засегнатите. По дефиниция, няма инвазивен момент при колони-

зирането на фунгите. Може да има свързана смесена възпалителна реакция в ангажирания синус и обикновено тази възпалителна реакция ще обхваща и синусите в тази функционална група, като например фронталния синус и предни етмоидални клетки в случаите на fungal ball в максиларния синус. За да се обясни това е необходимо да се избягват объркващи или подвеждащи термини, като например мицетома, аспергилома или аспергилоза.

8.6.2.2. Епидемиология и предразполагащи фактори:

Някои отчитат по-висока предиспозиция при жените 2:1. Други са съгласни с това твърдение, но не в същата степен на асоцииране. Fungal ball е състояние, засягащо най-вече пациенти на 50-60 годишна възраст, средно 55 - годишна възраст и 56 ± 14 години. При систематизиран литературен обзор на изолирано засенчени максиларни и сфеноидални синуси, отчетеното вариране на възрастта е в диапазона 38-59 години за максиларния синус и 38 -57 г. за сфеноидалния синус. Fungal ball може да се наблюдава за дълъг период от време като има документиран случай за 17 г. За новодиагностицираните и новоформираните fungal balls, при 58% от случаите с времето се наблюдава нарастване на fungal ball. Въпреки, че fungal ball е най-често случайна находка, повечето водят до симптоматика. При 70 случая на fungal ball, доказани с образни изследвания, 22 - 26,3% са асимптоматични. Извършвано вътрезъбно лечение е рисков факт за формирането на fungal ball в максиларния синус. Клинични проучвания при пациенти с Fungal ball и контролна група от пациенти с ХРС показва, че вътрезъбното лечение превалява в следното съотношение (89% срещу 37% , $p < 0.01$) и в броя на предишни процедури (1.39 ± 0.86 срещу 0.53 ± 0.81 , $p < 0.01$). Тези резултати са повтаряни със сходна картина, демонстрираща покачващо преваляване на вътрезъбното лечение (36% срещу 16%, $p = 0.001$) и брой зъби, подложени на такова лечение (0.63 ± 1.04 срещу 0.27 ± 0.61 , $p = 0.001$) и в мултивариантна регресия, вътрезъбното лечение е силно свързано ($\text{Exp (B)} 2.15$ [CI 1.26-3.67], $p = 0.005$) и астмата, също се посочва, като негативно свързана с процеса. Повечето локални анатомични вариации са оценени като рискови фактори за формиране на fungal ball. Девиацията на септума сред останалите вариации, включително concha bullosa, се смята за много вероятна заедно с дължината на инфундибулума в сравнение с данните на нормалната контролна група (9.71 ± 1.43 срещу $8.6.23 \pm 1.72$, $p < 0.01$), но повторното изследване не може да демонстрира връзката на септума и дори предполага връзка на девиацията контралатерално от ангажираната страна. Най-голямото проучване, използващо контралатералната страна като контрола, от 539 пациенти не се откри връзка с девиацията на септума, нито с инфраорбитални (Haller) клетки или concha bullosa. Възможно е анатомичните вариации да не са основната причина, допринасяща за формирането на fungal ball.

Възможно е анатомичните вариации да нямат основен принос към образуването на fungal ball.

8.6.2.3.4. Патофизиология:

Смята се, че fungal ball се образува в период на нарушена цилиарна функция. Връзката с вътрезъбното лечение може да бъде просто, защото лигавицата на синуса е била възпалена или заради периапикалното заболяване на зъба или от самата вътрезъбна процедура, като и в двата случая се наблюдава период на нарушен мукоцилиарен клирънс на максиларния синус. Възможността материал за пълнене на зъбни канали да попадне в синуса е предпоставка да се смята, че вътрезъбните материали са кофактор за развитие на фунги. Към това твърдение насочва откриването на елементите мед и цинк във fungal ball, които изграждат вътрезъбните материали.

Преценява се и ролята на първичната обструкция на остиомеаталния комплекс (ОМК). Първоначално се смята, че при пациентите с fungal ball има по-малка вероятност да е налице оклузия на ОМК отколкото контролната група с ХРС с подобно ангажиране на максиларния синус. Пациентите с fungal ball е по-малко вероятно да имат рентгенови промени по отношение на фронталния синус и предни етмоидални клетки.

Изглежда малко вероятно хиповентилацията на синуса, поради обструкция на ОМК и по този начин създаването на среда за растеж на гъбите, да бъде причина за формирането на fungal ball, особено предвид наличието на случаи на образуване на fungal ball в ОМК. Нео-остеогенезата на стената на максиларния синус е често срещано при пациенти с fungal ball в сравнение с нормални пациенти и този процес няма връзка с бактериална коинфекция. Тази костна промяна води до формиране на малък максиларен синус, но максиларен синус с намален обем се отчита при пациенти с fungal ball на максиларния синус, в сравнение с нормалната контралатерална страна. Тези резултати са независими от хиперостозата при субанализ.

8.6.2.4. Диагноза и диференциална диагноза

Критериите и описанието на DeShazo все още са точни за fungal ball.

1. Рентгенови данни за засенчване на синуса с или без свързани неравни калцификати.
2. Мукопурулентна, казеозна, глиноподобна материя, изпълваща синуса
3. Матиран, плътен конгломерат от хифи, несвързан, но в близост до респираторната лигавица на синуса.
4. Хроничен възпалителен отговор с променлив характер в лигавицата в близост до гъбичковите елементи. Този отговор включва лимфоцити, плазматични клетки, мастоцити и еозинофили без еозинофилно преобладаване или грануломатозен отговор. Липсва алергичен муцин в препарат с оцветяване с хематоксилин-еозин.
5. Липса на хистологични доказателства за гъбичкова инвазия на лигавицата, ангажирани кръвоносни съдове или подлежащата кост, визуализирани микроскопски при Gomori methenamine сребро или друго специално оцветяване за гъби.

От радиологична гледна точка, „калцификатите“ и ерозиите по вътрешната стена на синуса са двете най-важни характеристики в диагностиката на fungal ball. Въпреки, че се ползва термина „калцификати“, по-точно би било да се нарекат хиперденсни структури, тъй като те представляват метални елементи във фунгуса. Тези хиперденсни структури се наблюдават при мнозинството и засягат 52-77%. На cone beam компютърна томография, хиперденсните структури се виждат по-трудно. На Магнитно-резонансна томография (МРТ), fungal ball е хипоинтенсна структура в T1 - скениране (64,7%) и хиперинтенсна структура на T2 - скениране (86.6.2%) дори при пациенти без данни за хиперденсни структури на рентгеновия образ. АГРС на един синус може да има подобна картина, и затова някои публикации в миналото са използвали термина mucetoma, за да опишат класическия АГРС. Затова липсата на доминиращ еозинофилен отговор, еозинофилен муцин и разширен синус са важни елементи, следвайки по горните критерии, за разграничаване на fungal ball от изолирания АГРС. Засенчването на изолиран максиларен или сфеноидален синус е белег на неоплазия в 18% от случаите и на малигненост в 7-10% от пациентите с такива радиологични данни. Клиницистите трябва да бъдат предпазливи при предприемане на консервативно лечение, имайки предвид високата честота на неоплазия и да обмислят ранна хирургична намеса. Одонтогенния риносинусит може да се прояви със съпътстващ fungal ball или изолирано засягане на максиларния синус. Обаче, в проучвания с единствен засенчен синус, 10-45% от случаите на изолирано засягане на сфеноидалния синус и 0-55% от случаите на изолирано засягане на максиларния синус, се оказва, че се касае за fungal balls (непубликувани данни).

Изолираното засягане на максиларния или сфеноидалния синус е белег за неоплазия в 18% от случаите и на малигненост в 7-10% от пациентите с такива радиологични данни, така че клиницистите трябва да бъдат внимателни в консервативното лечение.

8.6.2.5. Лечение:

Оперативното лечение е метод на избор в лечението на fungal ball. Въпреки, че хирургичното лечение е смятано за „целебно“ при fungal ball, има доказателства за поява на персистиращо възпаление и рецидив. Асимптоматичното заболяване не означава, че операцията трябва да бъде избегната. При някои проучвания, 16% от случаите на сфеноидални fungal balls са свързани с инфекциозни орбитални усложнения и липсата на костна стена е свързана с това усложнение. В допълнение към това, интракраниални инфекциозни усложнения също могат да се наблюдават.

Въпреки, че развитието на fungal ball може да е бавно и заболяването да е налице с години, в естествения ход на заболяването е възникването на нискостепенно възпаление, появата на промени при мнозинството случаи и възникването на инфекциозни усложнения.

8.6.2.5.1. Орални кортикостероиди:

Няма данни, които да показват ролята на оралните кортикостероиди, но те често се дават като част от първоначалното периперативно лечение при първоначалното хирургично отстраняване

8.6.2.5.2. Локални кортикостероиди:

Няма данни потвърждаващи ролята на локалните кортикостероиди, но е установено че интраназалните кортикостероиди често се дават като част от периперативното лечение след първоначалното хирургично отстраняване.

8.6.2.5.3. Десенсибилизация (с гъбичкови или други алергени):

Десенсибилизацията не играе роля в терапията на fungal ball и няма проучвания с отзиви за нея. Включително инхалаторната алергия не се счита да играе роля в етиологията на fungal ball.

8.6.2.5.4. Антимикотици - локални или системни:

Въпреки, че е известно, че fungal balls се развиват при пациенти, които в крайна сметка може да бъдат диагностицирани с инвазивен гъбичков риносинусит (ИГРС), то именно факторите на имунната система на гостоприемника са тези, от които това зависи и които могат да го предрекат.

Няма контролирани проучвания, които да дадат данни, подкрепящи употребата на антимикотични средства при липса на инвазия.

8.6.2.5.5. Други медицински интервенции:

Промивките със солени разтвори, междувременната употреба на антибиотици и интраназални кортикостероиди се употребяват в периперативното лечение на fungal ball, но няма публикувани данни, които да подкрепят употребата им.

8.6.2.5.6. Хирургия:

Оперативното лечение е основното лечение на fungal ball. Повечето автори извършват антростомия, и повечето съобщения имат кратък период на проследяване. Обаче, рецидив на fungal ball е докладван в 4% и 3.2% от случаите в две проучвания с по-дълъг период на проследяване. В допълнение на това, някои автори съобщават, че 50% от лекуваните пациенти с fungal ball имат възпаление и 14% резидуален дебрис при антростомия, докато при комбинирането на антростомия с извършването на долномеатален прозорец, нито един случай не е имал резидуален дебрис или възпаление. Персистираща дисфункция на синуса с мукостаза се наблюдава при 18% от случаите и някои автори предлагат медиална максилектомия при някои пациенти с fungal ball в максиларния синус, особено в случаите с малък синус и когато има съображения за нарушена функция. Според някои проучвания алергията и полипите са лош прогностичен фактор постоперативно, но има някои съмнения за истинските състояния, които са лекувани при това проучване.

8.6.3. Инвазивен гъбичков риносинусит

8.6.3.1. Терминология:

Инвазивния гъбичков риносинусит (ИГРС) е заболяване почти изцяло срещащо се само при имунокомпрометирани пациенти и е дефинирано като всяко състояние, при което хифите могат да се установят вътре в лигавицата, демонстрирайки класическа ангио-инвазия или друг инфилтративен модел. Въпреки, че първоначално са описани няколко форми на инвазивни заболявания, грануломатозно, хронично и фулминантно, всички представят реакцията на имунокомпрометиран гостопримник към гъбите. Поради разнообразието в продължителността на заболяването, някои го разделят на остро (под 4 седмици) и хронично (над 4 седмици). Типа фунги и степента на имунна супресия на гостоприемника вероятно създават това разнообразие и затова за целите на класификацията, това са всички форми на „инвазивен гъбичков риносинусит“.

Инвазивният гъбичков риносинусит е заболяване почти изцяло засягащо имунокомпрометирани пациенти и дефинирано като всяко състояние, при което хифите могат да се наблюдават вътре в лигавицата.

8.6.3.2. Епидемиология и предразполагащи фактори:

Като цяло, диабета (50%) и хематологичните малигнени заболявания (40%) отговарят за 90% от имunosупресията, описана при повече от 800 пациенти с инвазивен риносинусит. Въпреки че неутропенията се счита за най-значимият рисков фактор, пациентите с HIV/СПИН, повишено желязо (хемохроматоза), малнутриция, или трансплантирани пациенти на профилактика с азоли също са рискови. Въпреки че инвазивните заболявания се отчитат и при пациенти, които не са имunosупресирани, тези проучвания са или стари или имат малко съвременници, които да оценят дали имunosупресията тогава е била изключена. Субтип на хроничния инвазивен грануломатозен риносинусит е описан при иначе здрави индивиди. Има доклади за такива случаи, често при по-възрастни имунокомпетентни пациенти, но повечето превалят от Индия. Въпреки че инвазивно заболяване може да настъпи при липса на добре определена имunosупресия, по-скоро това е необичайно.

8.6.3.3. Патопатология:

ИГРС е всяко състояние при което гъбичковите хифи могат да се наблюдават „вътре в“ лигавицата, демонстрирайки класическа ангио-инвазия или друг инфилтративен модел. Най-честите патогени са *Zygomycetes* (*Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*) и *Aspergillus*. Типа *Zygomycota* е част от клас *Zygomycetes* и ред *Mucorales* и затова термина „мукомикоза“ е често използван. Хода на заболяването се характеризира с ангио-инвазия от хифи (фунги вътре в стената на съда и васкуларния лумен), водещи до тромбоза и инфаркт на лигавицата и последваща некроза на тъканите. Докато ниско степенно субмукозно грануломатозно възпаление с дифузна фиброза и ограничени гъбичкови елементи, е описвано при имунокомпетентни гостоприемници, това е като

цяло ограничено в Индия. *Aspergillus* sp. имат дебели, разклонени и септирани (дихотомни) хифи, често описвани като разклоняващи се на 45 градуса, докато *Zygomycetes* имат несептирани хифи с широкоъгълно разклонение.

8.6.3.4. Диагноза и диференциална диагноза:

Двата най-важни диагностични критерия за която и да е форма на „инвазивно“ гъбичково заболяване са:

1. Риносинуит, доказан радиологично (въпреки че това може да е минимално) или наличие на деструкция на тъканите и

2. Хистопатологично доказателство за хифи в мукозата на синуса, суб-мукозата, кръвоносните съдове, или костта.

Няма патогномоничен симптом за инвазивно гъбичково заболяване, но лицевата болка, подуването на лицето, назалната обструкция и фебрилитета, са най-чести и се наблюдават при 50-65% от пациентите. Изтръпване на лицето или небцето, офталмоплегия (51%) и/или ангажиране на главния мозък може да се появи бързо след това. Ендоскопският вид на некрозата е отличителен знак. Средната конха класически е ангажирана, тъй като това е мястото, където се предполага че аероалергенът се отлага, но е описана некроза на небцето, долна конха и латералната стена. Ендоскопията е важна в случаите, когато радиологичните промени са минимални.

Ендоскопският вид на некрозата е отличителен знак. Наличието на едностранен процес на образните изследвания е типично. Липсата на поглъщане на контраста на магнитен резонанс е по-чувствително (86%) в сравнение с компютърната томография (69%) при установяване на инвазивно гъбичково заболяване. Геффрир по време на операция и *in situ* хибридизация са използвани за доказване на инвазивно заболяване. За доказване на инвазивна аспергилоза могат да бъдат използвани серумен анализ чрез PCR (серум или кръв) и/или галактоманан. Когато PCR и галактоманан теста за *Aspergillus* бяха негативни, отрицателна предиктивна стойност беше 100% и когато двата теста бяха положителни, положителната предиктивна стойност беше 88%. Галактоманан и (1,3)-бета-D-глюкан са компоненти на клетъчната стена на *Aspergillus* и затова са полезни при доказването на диагнозата инвазивна аспергилоза. Галактоманан и (1,3)-бета-D-глюкан имат чувствителност и специфичност около 80% при установяване на инвазивна аспергилоза във всички части на тялото.

8.6.3.5. Лечение:

Трите принципа в лечението, последователно отчитани в проучванията са:

1. Системно антимикотично лечение трябва да бъде започнато

2. Пациентите трябва да бъдат подложени на ендоскопски хирургичен дебридман на некротичната синоназална тъкан.

3. Иммунната супресия на пациента трябва да бъде намалена, когато е възможно

Проведено е голямо систематично проучване с 52 проучвания и 807 паци-

енти, 398 от които са използвани за анализиране на прогностичния фактор. Те съобщават за около 50% преживяемост, със следните фактори предсказващи намалени процентни стойности за преживяване: напреднала възраст, апластична анемия (20%), бъбречна/чернодробна недостатъчност (24%), интракраниално обхващане и засягане на кавернозния синус (25%) и неутропения (29%).

Съобщава се за повишена преживяемост при пациенти с диабет (50%), получили лечение с липозомен амфотерицин В (60%) или подложени на отворена (54%) или ендоскопска синус хирургия (64%).

Въпреки това, преживяемостта и последствията от инвазивния гъбичков риносинуит остават относително стабилни, през последните 20 години с преживяемост от 50-60%.

Пациентите трябва да бъдат подложени поне на ендоскопски хирургичен дебридман на некротичната синоназална тъкан.

Прогностичните фактори, свързани с най-лоша преживяемост са: хематологични малигнени заболявания (hazard ratio [HR]=3.7); скорошна химиотерапия (HR=2.3); скорошна костномозъчна трансплантация (КМТ) (HR=2.5); и инфекция с атипични фунги (HR=3.1).

Повишена преживяемост при неизменен анализ включва повишен A1c% (HR=0.7) и хирургичен дебридман (HR=0.1). 1/3 от пациентите с хематологично малигено заболяване и инвазивен гъбичков риносинуит имат абсолютен неутрофилен брой (АНБ)>1 000 по време на диагностицирането. Ролята на абсолютния неутрофилен брой като прогностичен фактор е все още дискутабилна.

8.6.3.5.1. Орални кортикостероиди:

Оралните кортикостероиди се избягват като цяло при лечението на инвазивно гъбичково заболяване поради потенциалния имуносупресивен ефект. Въпреки това, тяхната употреба може да бъде балансирана при необходимост от противоедем ефект, свързан с орбитално и церебрално ангажиране.

8.6.3.5.2. Локални кортикостероиди:

Локалните кортикостероиди не играят роля в лечението на инвазивния гъбичков риносинуит и няма проучвания, които да съобщават употребата им.

8.6.3.5.3. Десенсибилизация (с гъбичкови или други алергени)

Десенсибилизацията не играе роля в лечението на ИГРС и няма проучвания, съобщаващи употребата ѝ.

8.6.3.5.4. Антимикотици - локални и системни

Въпреки че пациентите с ИГРС имат необходимост от хирургичен дебридман на засегнатата тъкан, медикаментозната терапия има критично значение за лечението на ИГРС. Амфотерицин и липозомалните му варианти показват положителна предиктивна стойност за преживяемост и време на започване, свързано с преживяемостта. При случаите на *Aspergillus* spp. Вориконазол може да превъзхожда Амфоте-

рицин в лечението на аспергилозата и затова се препоръчва именно употребата на Вориконазол. Новите Азоли може да имат по-добра бионаличност и по-малка токсичност при проучвания на инвазивна аспергилоза, включвайки ИГРС. Съобщава се за транскутанно ретробулбарно инжектиране на Амфотерицин В. Kalin и сътр. обобщават 6 случая, документиращи употребата му. Инжектираното количество амфотерицин варира между 1-1.5ml при концентрации, вариращи между 1-3.5 mg/ml дневно до седмично. Двама пациенти са починали поради причини непряко свързани с гъбичкова инфекция, но зрителната острота е стабилизирана или подобрена при всичките случаи.

8.6.3.5.5. Други медицински интервенции:

Имунностимулиращите интервенции са променливо съобщавани и при многовариантни анализи са свързани със 70% редукция в смъртността за 1 месец. Хипербарната оксигенация е ползвана с известни доказателства за диабетноболните и има някои доказателства за железни хелаторни агенти (desfirozx). Тези проучвания включват ИГРС в популация от пациенти с инвазивно гъбичково заболяване на меките тъкани.

8.6.3.5.6. Оперативно лечение:

Множество проучвания показват, че ЕСХ е независим позитивен прогностичен фактор за оценка на преживяемостта. Размера на хирургичната резекция се диктува от предоперативните образни изследвания и вида на тъканите интраоперативно. Интраоперативното изпращане на гефрир се използва за насочване при хирургичния дебридман. Въпреки че гефрира има отлична положителна предиктивна стойност (100%) за инвазивни заболявания, отрицателната предиктивна стойност е 70%, така че негативният резултат не гарантира чисти граници. Планирането на операцията е по-малко важно отколкото започването на антимикотичната терапия, но забавянето на операцията с > 30 дни от диагностицирането предсказва по-лоши резултати.

Лечение на орбитата: Докато бъдат диагностицирани, 50-60% от пациентите ще имат засягане на орбитата. При 15 пациенти с орбитално усложнение, преживяемостта е близка до тази при пациенти със заболяване, обхващащо само синусите, и само на един от тези пациенти е направена екзентерация. Мета анализ на 224 пациенти с орбитална мукормикоза, не съобщава за преимущества по отношение на преживяемостта при орбитална екзентерация освен при пациенти с фебрилитет над 38,6°C (101.5 8F). Сходно Turner и сътр. откриват подобни резултати при орбитално отстраняване и по отношение на преживяемостта, но авторите и от двете проучвания отразяват субективизма при оценяването на тези резултати, тъй като на тези пациенти със значително засягане на орбитата е много вероятно да е било предложено хирургично отстраняване докато ограниченото заболяване е лекувано консервативно. Транскутанното инжектиране на Амфотерицин остава една възможност, както е описано по-нагоре. В проучване с пациенти само с орбитално усложнение, 2/14 пациенти са оцелели и при двамата е отстранена орбитата. Наличието на тъкан, която поглъща контра-

ста е маркер за инфектирана тъкан и затова се препоръчва консервативно лечение, когато все още се наблюдава силно контрастиране на образните изследвания.

8.6.4. Алергичен гъбичков риносинусит

8.6.4.1. Терминология:

Алергичният гъбичков риносинусит (АГРС) е субвид на хроничния полипиден риносинусит, който се характеризира с наличието на еозинофилен муцин с неинвазивни гъбичкови хифи в синусите и тип I свръхчувствителност към фунги.

Първоначално е описано от Safirstein и Katzenstein, но някои клиницисти, работещи в части от света където АГРС не е често срещан, изказват съмнения, дали това състояние изобщо съществува като отделно клинично заболяване или е част от еозинофилен ХРС или ХРС с носни полипи. Въпреки че има някои противоречия за дефиницията на АГРС, и дори дали е различен клиничен фенотип на ХРС с носни полипи, повечето терминология го дефинират като отделен и уникален фенотип. Bent и Kuhn включват IgE чувствителността като включващ критерий в тяхното оригинално описание. АГРС е, в повечето случаи, считан за IgE медирана свръхчувствителност на мукозата насочена срещу гъбичкови антигени, натрупани върху назалната мукоза.

ЕРОС работната група дискутират дали термина „еозинофилен гъбичков риносинусит“ би бил по-добър общ термин (Umbrella term) за гъбичковия риносинусит, но се достигна до решението, че „алергичен гъбичков риносинусит“ трябва да се запази като термин поради подобна употреба, признавайки че не всички случаи имат доказателства за алергична реакция към фунгите.

Алергичния гъбичков риносинусит (АГРС) е субтип на хроничния полипиден риносинусит, който се характеризира с наличието на еозинофилен муцин с неинвазивни гъбичкови хифи в синусите и тип I свръхчувствителност към фунги.

8.6.4.2. Епидемиология и предразполагащи фактори:

АГРС представлява от 5% до 10% от случаите на ХРС. Пациентите с АГРС са по-млади от тези с друга форма на ХРС и превалират жените. АГРС се свързва и с по-ниските социалноикономически групи, афро-американци (в Северна Америка) и тези, които живеят на места с по-топъл климат близо до брега. Атопията е предопределящ признак при пациенти с АГРС и съпътстваща алергия, като например алергичен ринит или астма, проявяваща се от детска възраст, също са често срещани в тази група.

8.6.4.3. Патопфизиология:

Определящата патопфизиология при АГРС е чувствителност към причинителя - гъби като първична и необходима особеност заедно с колонизация с неинвазивни фунги муцин. Въпреки че гъбичкова чувствителност

може да съществува при ХРС с носни полипи, обикновено IgE нивата са по-високи при проучвания за АГРС, които определят АГРС като уникален фенотип на ХРС с носни полипи.

8.6.4.4. Диагноза и диференциална диагноза:

Теоретически всичките 5 големи критерия от оригиналните Vent-Kuhn диагностични критерии трябва да са налични за поставяне на диагнозата тъй като три от пет критерия са същите при повечето ХРС с носни полипи. Тези главни критерии включват следното:

1. Назална полипоза
2. Фунги при оцветяване
3. Еозинофилен муцин без гъбичкова инвазия в тъканите на синуса
4. Тип I свръхчувствителност към фунги и;
5. Характеризиращи радиологични данни с диференциални уплътнения на меките тъкани на КТ образи и едностранно или анатомично дискретно свързан синус.

Малките критерии включват костна ерозия, кристали на Charcot Leyden, едностранно заболяване периферна еозинофилия, положителна гъбичкова култура заедно с предишните критерии на DeShazo:

1. Доказването на характерния богат на еозинофили алергичен муцин видимо или хистопатологично;
2. Положително оцветяване за гъби или култивирането им от синус про операция;
3. Липсата на имунен дефицит или диабет;

Клинично, по-младият алергичен пациент с едностранно заболяване и типичния алергичен муцин с вид на „фъстъчено масло“ е класическа характеристика. Този муцин е различен от муцина с вид на „дъвка“ често срещан при еозинофилен ХРС.

КТ образите показват уплътнени участъци в синусите с обхващане и ерозия на костните стени. Тези плътни участъци са комбинация от разнообразни метали (желязо, магнезий и манган), концентрирани в гъбите, както и ниското съдържание на вода и високото съдържание на протеин в муцина. На МРТ се наблюдава отслабване на сигнала на T1 и T2 скениране. Високото съдържание на протеин и ниското съдържание на свободна вода в алергичния муцин заедно с наличието на калций, въздух, метали парамагнетици, като например желязо, магнезий и манган, формират този класически модел, а не са феромагнитни елементи, както преди се е спекулирало. Компютърната томография показва плътни разположени хиперденсни структури в синусите с разпространение и ерозия на костните стени. АГРС има следните определящи характеристики: 1) фунгите никога не инвазират тъканите на синуса и 2) муцина от АГРС е продукт на алергична свръхчувствителност към фунги за разлика от простото разрастване на мицели във fungus balls.

Табл. 8.6.1 Сравнява АГРС с по-широката група от еХРС или ХРСсНП характеристики

	АФРС	ХРСсНП	Референции
Демографски данни	Топъл крайбрежен климат Млади Преобладават жени	Напреднала възраст Освен ССАД	Lu-Myers et al. 2015 Miller et al. 2014 Wise et al. 2008 Ferguson et al. 2000
Коморбидности	Алергичен ринит Астма (по-малко)	Астма с начало в зряла възраст по-тежко	Manning et al. 1998
Свързана Алергична Бронхо-пулмонална аспергилоза	Нетипично	Рядко	Shah et al. 2001
Секреция	Муцин тип „фъстъчено масло“	Муцин тип „дъвка“	
Lund Mackay score	Много висок	Висок	
КТ промени	Хиператенуации Едностранно	По-малко вероятно да има костни ерозии	Ghegan et al. 2006
Колонизация с фунги	Лесно идентифицирана Aspergillus spp. най-често (др. вкл.: Bipolaris, Curvularia)	Alternaria и Cladosporium	Granville et al. 2004 Ferguson et al. 2000
Имунен статус	Атопичен	Алергичната чувствителност се доближава до фоновата норма	
Гъбичкова чувствителност	Множество фунги IgG за фунги по-често Повече специфични гъбичкови IgE	По-рядко срещано	Hutcheson et al. 2010 Stewart et al. 2002
Имунохистохимия	Специфични гъбичкови IgE, налични в тъканите	Лошо селектирани IgE в мукозата	Collins et al. 2004 Pratt et al. 2010
Серумни IgE	По-високи (500 IU/ml)	Вариращи	Hutcheson et al. 2010 Bakhshaei et al. Telmesani et al. 2009

8.6.4.5. Лечение:

За разлика от лечението на класическия ХРС, в основата на АГРС е оперативното лечение. Голямото разнообразие от клинични проучвания при АГРС показват, че само медикаментозно лечение е обичайно неефективно за облекчаване на симптомите и че хирургичната интервенция, самостоятелно или в комбинация с медикаментозно лечение, водят до подобрени клинични резултати. Лечението на АГРС почти винаги изисква хирургичен дебридман на ангажираните синуси, като се премахва антигенната стимулация при пациенти с АГРС, но се осигурява по-широк достъп за наблюдение, клиничен дебридман, и поставяне на локални медикаменти. Оралните кортикостероиди намаляват рецидивите след операция, но други допълнителни фармакологични средства, включително локални и орални антимиотици, имат малко данни, доказващи ефективност. Повечето доклади за терапевтичните възможности за АГРС са комбинирани в големи серии по отношение на пациенти с ХРСсНП и този проблем е засегнат на друго място в този документ. Затова, е трудно да се познае дали има вариращи ефекти при засегнатите от АГРС в сравнение с тези с ХРСсНП. Като цяло, медикаментозната терапия се разделя на орални и локални кортикостероиди, орални и локални антимиотици, десенсибилизация и други. При всички освен леките случаи на АГРС, е установено че само консервативно лечение без хирургична интервенция, не е ефективно в дългосрочен план, затова повечето проучвания за ефективност на медикаментозното лечение се провеждат постоперативно. Медикаментозната терапия като самостоятелно лечение е обикновено неефективна за облекчаване на симптомите и оперативното лечение, самостоятелно или в комбинация с медикаменти, води до подобрени клинични резултати.

Табл. 8.6.2. Системни кортикостероиди в лечението на пациенти с АГРС

Проучване	Методи	Участници	Интервенции	Последствия	Резултати
Prasad и сътр. 2017	РКП	60 с АГРС постоперативно	- 6 месеца постоперативно прием на КС (преднизолон, 1мг/кг/ден за една седмица предоперативно и 0,5 мг/кг/ден за 4 седмици, орален преднизолон 0,4 мг/кг/ден за следващите 4 седмици, намалена постепенно до 0,2 мг/кг/ден за следващите 2 месеца и до 0,1мг/кг/ден за последните 2 месеца) - редуциране на дозата за 2 месеца (преднизолон)	Повторна поява	6 месечен прием на КС, свързан с намалена поява

			дозата за 2 месеца (преднизолон 1мг/кг/ден за 1 седмица предоперативно и 0.5 мг/кг/ден за 4 седмици постоперативно)		
Рупа и сътр. 2010	РКП	24 АГРС постоперативно	-орален преднизолон (50мг всеки ден за 6 седмици, след това 6 седмици редуциране на дозата) -плацебо -и двете групи са приемали Итраконазол и ИНКС	-Оценка на симптомите на 6-та и 12-та седмица -ендоскопса оценка -Нежелани ефекти	-КС група със значително подобрене в сравнения с плацебо групата
Крам и сътр.	Ретроспективно кохортно проучване	63 АГРС постоперативно	-постоперативно КС (n=30) -без прием на КС постоперативно (n=33)	Повторна поява (на втората година след операцията)	В полза на приема постоперативно на КС с нисък риск на повторна поява 15,2% срещу 50%

РКП - Рандомизирано контролирано проучване

КС - Кортикостероиди

ИНКС - интраназални кортикостероиди

8.6.4.5.1. Орални кортикостероиди

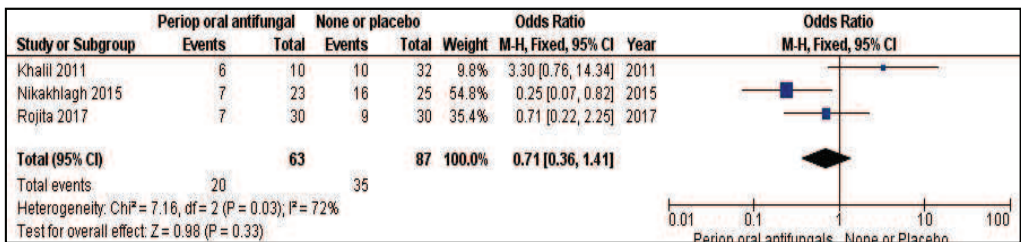
Извършвани са проучвания за оралните кортикостероиди при пациенти с АГРС в постоперативния период, които показват положителни резултати. Има няколко контролирани проучвания (Табл. 8.6.2.) В рандомизирано двойнослепо плацебо контролирано проучване с n=24 пациенти с АГРС, проучващи ефективността на постоперативните орални кортикостероиди, както и нежеланите лекарствени реакции, пациентите са получавали перорално преднизолон (50 мг веднъж дневно 6 седмици, след това още 6 седмици в намаляващи дози) или плацебо за две седмици след операция. Всички пациенти са получили Флутиказон назален спрей и орален итраконазол за 12 седмици. На 12-тата седмица, всички 12 пациенти в групата, на приемащите кортикостероиди, са асимптомни и само един пациент от групата с плацебо също е асимптомен. Всички 12 пациенти в групата, приемаща кортикостероиди, са повишили телесното си тегло, някои са развили

Къшинго-подобни характеристики и един е развил стероиден диабет. В това което е най-добре описано като несляпо рандомизирано проучване, Prasad и сътр. сравняват две групи: лечението на 30 пациенти с АГРС 6 месеца постоперативно с прием на кортикостероиди (преднизолон, 1мг/кг/ден

за една седмица предоперативно и 0,5 мг/кг/ден за 4 седмици , орален преднизолон 0,4 мг/кг/ден за следващите 4 седмици, намалена постепенно до 0,2 мг/кг/ден за следващите 2 месеца и на 0,1мг/кг/ден за последните 2 месеца) и лечението на група от 30 пациенти с АГРС с редуциране на дозата за 2 месеца (преднизолон 1мг/кг/ден за 1 седмица предоперативно и 0.5 мг/кг/ден за 4 седмици постоперативно).

Това проучване заключава, че рецидив и последваща операция са по-малко вероятни в групата с 6 месеца лечение (10% срещу 30%). Виж Фиг. 8.6.2. за комбинираното отношение превенция и рецидив. В ретроспективно кохортно проучване на Ikgam и сътр. двугодишно проследяване на пациенти с АГРС лекувани постоперативно с и без кортикостероиди показва 15,2% срещу 50% рецидив заедно със стандартизиран прием на локален кортикостероид. Kinsella и сътр. съобщават за подобни данни при 25 лекувани с кортикостероиди пациенти и нито един от осемте пациенти с рецидив не е лекуван постоперативно с кортикостероиди. Schubert и сътр. прилагат минимален двумесечен постоперативен режим с кортикостероиди при 67 пациенти с АГРС и демонстрира положителни резултати при тези, изпълняващи лечението за 12 месеца. Тези на орални кортикостероиди са с най-добрите резултати с намалена степен на повторна поява и удължено време на ревизия. Landsberg и сътр. демонстрират, че предоперативните кортикостероиди давани в доза 1 мг/кг за 10 дни преди операция, имат по-добър ефект при пациенти с АГРС в сравнение с пациенти с ХРСсНП, с почти нормализиране на мукозата при пциентите от групата с АГРС по време на операция и подобен отговор на КТ.

Фиг. 8.6.2 Фигура, показваща ефекта на оралните КС в превенцията на повторната поява на АГРС



Изводи	Ниво
Предоперативния прием на системни кортикостероиди има вероятност да намаляват възпалението на лигавицата и радиологичния скор при пациенти с АГРС	2b
Постоперативния прием на системни кортикостероиди подобряват краткосрочните резултати при АГРС	1b
Постоперативните системни кортикостероиди вероятно намаляват дългосрочната повторна поява при АГРС	2b

Сходно, Woodworth и сътр. демонстрират значително намаление на рецидивите при пациенти с АГРС с прием постоперативно на кортикостероиди над 3 седмици в сравнение с пациентите с еХРС и пациентите от контролната група. Редица неплацебо контролирани проучвания са докладвани с високо вариращи по отношение на дозата протоколи и продължителност, но като цяло съобщават положителен ефект когато са използвани постоперативно орални кортикостероиди.

8.6.4.5.2. Локални кортикостероиди

Пациентите с АГРС са включвани в субгрупите „еХРС или ХРСсНП“ от други проучвания за интраназален кортикостероид (ИНКС) с общ консенсус, че те са от полза, безопасни и добре понасяни. Има няколко проучвания, които оценяват ИНКС в популация с АГРС. В контролирано проучване, сравняващо ефектите от само оперативно лечение и оперативно лечение в комбинация с прием постоперативно на орален и локален кортикостероид при пациенти с АГРС, се установяват ползите от комбинираната терапия при минимален период на проследяване от 2 години, като при 50% от пациентите в групата без употреба на КС се наблюдава повторна поява, докато само при 15% от пациентите в групата с комбинирано лечение се наблюдава повторна поява на заболяването.

Друго проучване с лошо качество, но рандомизирано контролирано проучване, сравнява 34 постоперативни пациенти с АГРС, които са рандомизирани в 3 групи: (1) итраконазол + носни промивки (n=11); (2) локални назални кортикостероиди + носни промивки (n=12) и (3) само носни промивки (n=11). Нормална лигавица се наблюдава при групата, употребяваща ИНКС и групата, извършваща само носни промивки със солени разтвори (16 срещу 14%, p=0.22).

Типа локален кортикостероид не е дефиниран и проучването е ненапълно описано и анализирано. Daï и сътр. описват проучване с 30 пациенти с АГРС, рандомизирано в несляпо контролирано проучване, за небулизатор Будезонид или локален назален спрей.

Небулизаторът е по-ефективен за предотвратяване на повторна поява в сравнение с интраназалния кортикостероиден спрей (26,7% срещу 0%, p=0.03). Няколко проучвания потвърждават, че неизползването на ИНКС е свързано с повторна поява на АГРС (табл. 8.6.3.).

Изводи	Ниво
Нестандартните ИНКС (небулизация) са по-добри от обикновените ИНКС спрейове.	1b
ИНКС от какъвто и да е тип могат да бъдат полезни при контролирането на АГРС	3b

8.6.4.5.3. Десензибилизация (с гъбичкови или други алергени)

Десензибилизация се прилага при плацебо контролирани рандомизирани проучвания. Само че има дефицит на такива проучвания за АГРС.

Няколко резюмета са прегледани, субкутанната десензибилизация може да бъде ефективна в краткосрочен план (3-4 години), докато дългосрочната ѝ ефективност остава неясна.

В голямо ретроспективно проучване с десензибилизация за всички гъбичкови и негъбичкови антигени, 3-4 годишен курс със субкутанна десензибилизация показва положителен ефект 12-26 месеца след преустановяване на терапията с намаляване на повторната поява и намален брой ревизии в групата на пациентите с десензибилизация.

Обаче, последващо проучване на същата група на по-малка извадка от пациенти с по-дълъг период на проследяване вариращ между 46-138 месеца не показва полза от субкутанната десензибилизация като 60% от пациентите на това лечение имат нормална мукоза или само лек оток на ендоскопия, докато 100% от пциентите непровели десензибилизация имат нормална мукоза и лек едем.

Табл. 8.6.4. Десензибилизация при лечение на пациенти с АГРС

Проучване	Методи	Участници	Интервенции	Последствия	Резултати
Bassichis и сътр. 2001	Ретроспективно кохортно	60 АГРС постоперативно	-Десензибилизация със стандартни грижи (n=36) -Само стандартни грижи (n=24) - Десензибилизация към гъбичкови и негъбичкови антигени (минимум 12 месеца)	- Ревизия - Clinic intervention	По-малко ревизии (11% срещу 33%) и по-малко посещения в клиниката при пациентите с десензибилизация (4.79 срещу 3,17)
Folker и сътр. 1998	Ретроспективно кохортно	22 АГРС постоперативно	- Десензибилизация със стандартна грижа (n=11) - Само стандартна грижа (n=11) - Десензибилизация за гъбичкови и негъбичкови антигени (средно 33 месеца)	Изследване за хроничен синусит -Kupferberg оценяване -Употреба на КС (орални и локални)	Всички резултати са по-добри при групата с десензибилизация

Табл. 8.6.5. Орални антимикотици за лечението на пациенти с АГРС

Проучване	Методи	Участници	Интервенции	Последиствия	Резултати
Verma и сътр. 2017	РКП	100 с АГРС, оценени постоперативно	-Итраконазол (4 седмици) предоперативно (n=25) -Итраконазол (4 седмици) постоперативно (n=25) -Оперативно лечение и антимикотична терапия(n=50) -Преднизон 1мг/кг с редуциране на дозата за 6 седмици и носни промивки във всички групи -Итраконазол 200 мг (5мг/кг при деца) два пъти дневно за 2 дни, последвано от 100 мг (3 мг/кг при деца)два пъти дневно за останалите 4 седмици терапия	- Симптоми - Kupferberg оценяване - Радиология (LM score) -Всички оценени на 24-та седмица	Въпреки че и предоп. и постоп. итраконазол показва значителни подобрения в SNOT, LM, Kupferberg в периода на проследяване, разлика се забелязва между групата без антимикотик и групата с предоп. антимикотик по отношение на ендоскопията и радиологията, но SNOT score е подобен
Rojita и сътр. 2017	РКП	60 АГРС постоперативно	-Орални КС (преднизон 30 мг/дневно за 1 месец след това ИНКС за 6 месеца -Итраконазол два пъти дневно за 6 месеца	- Симптоми - Kupferberg оценяване - Серумни IgE - Повторна поява	-Няма разлики между групите - Само 23 и 26% от пациентите имат нормална мукоза на 6-тия месец
Nikakhlagh и сътр. 2015	РКП	50 АГРС постоперативно	-Итраконазол 100 мг два пъти дневно (n=25) -без антимикотик (n=25) -и двете групи получават постоп. КС и ИНКС спрей (неуточнени)	- Повторна поява	-Няма доказателства за поява по-висока при пациентите от антимикотичната група (44% срещу 24%), но без статистически анализ
Khalil и сътр. 2011	РКП	50 АГРС постоперативно	-Орален итраконазол (n=10) -Флуконазол спрей (n=10) -Орален итраконазол и Флуконазол спрей (n=10) -Флуконазол носни промивки (n=10) -без антимикотична терапия (n=10)	Повторна поява	Оралния итраконазол не показва ползи в сравнение с останалите групи и подобно на контролите (66,7% срещу 75%)
Gupta и сътр. 2007	РКП	34 АГРС постоперативно	-Орален итраконазол 200мг два пъти дневно и назални промивки (n=11) -Локални КС(Будезонид 100 мг два пъти дневно) и назални промивки (n=12) -Само носни промивки (n=11)	-Kupferberg оценяване	- Няма разлики между групите
Kuferberg и сътр. 1997	Ретроспективно кохортно	26 АГРС постоперативно	-без лечение (n=11) -само орални КС(n=10); (40 мг х 4 дни, 30 мг х 4дни, след това 20 мг на ден до първия месец) - орални КС и орални	-Симптоми - Kupferberg оценяване	33% от пациентите само на антимикотици са се повлияли добре, но групите с КС са с най-добри резултати

			антимикотици (неуточнени) (n=2) - само орални антимикотици (n=3)		
Chan и сътр. 2008	Case series	32 АГРС постоперативно рефрактерни	-Итраконазол 300 мг дневно в редуциращи дози за 3 месеца	-Симптоми - Kupferberg оценяване	- Подобряване на симптомите - Полобен ендоскопски скор
Seiberling и сътр. 2009	Case series	10 АГРС и 13 АГРС (без атопия) постоперативно	Итраконазол 100 мг два пъти дневно за 6 месеца	-Симптоми -Ендоскопски скор	83% подобрение в симптомите и свързано с това подобрение при ендоскопския оглед
Rains и сътр. 2003	Case series	139 АГРС постоперативно	-Итраконазол 400 мг/ден за 1 месец, 300 мг/ден за 1 месец, 200 мг/ден за 1 месец или докато е чиста ендоскопията -Всички пациенти взимат орален преднизон (30 мг/ден за 3 дни, 20мг/ден за 3 дни, 10мг/ден за 7 дни) -ИНКС от втората постоперативна седмица	Повторна поява	Подобрение с 50% по отношение повторна поява и с 20% за последваща операция

* РКП- Рандомизирано контролирано проучване *КС- Кортикостероиди
* ИНКС- интраназални кортикостероиди * LM score - Lund-Mackay score

Таблица 8.6.6. Локални противогъбични средства за лечение на пациенти с АГРС

Проучване	Метод	Участници	Интервенции	Изход	Резултати
Khalil et al. 2011(309)	РКП(Рандомизирано клинично проучване)	50 АFRS постоперативно	*Р.О Itraconazole (n=10) дневно 3 месеца *Fluconazole назален спрей (n=10) bd за 3 месеца *Р.О Itraconazole и Fluconazole назален спрей (n=10) и двата дневно за 3 месеца *Fluconazole назална промивка веднъж/седмично за 6 месеца (n=10) * Без противогъбична терапия (n=10)	Рецидив	*Fluconazole спрей (10% рецидив). Комбиниран (14.3%) сравнение с оралния и контрол (66.7% vs. 75%) *Не са статистически значими
Jen et al. 2004(315)	Серии от случаи	16 АFRS постоперативно	Fluconazole назален спрей (100mg/500ml, 5 впръсквания два пъти дневно) (месеца) Орален кортикостероид Орален itraconazole	симптоми	*Стабилни или подобрение в 75% *Редукция в отока се отбеляза в 75%

Това проучване не беше рандомизиран и очевидно има потенциал за страстие при избора на средство за лечение. Неконтролираните проучвания за сублингална имунотерапия показват полза в нивата на IgE заедно с обективни параметри. За съжаление, атопичният характер на АГРС и включването на свръхчувствителност от тип 1 прави съпътстващото лечение на АР (Алергичен ринит) и астма при пациенти с АГРС значително сложно и замъглява резултатите.

Систематичният преглед от Gan et al. идентифицираха две ретроспективни кохортни проучвания, въпреки че бяха класифицирани погрешно като случаи-контрол, тези проучвания оценяваха пациенти със и без имунотерапия в обща популация от пациенти с АГРС постоперативно и по-точно имат ретроспективна кохортен дизайн. И двете проучвания водят до полза, но объркващите фактори, споменати по-горе, действат като потенциални предубеждения.

8.6.4.5.4. Противогъбични - локални или системни

Съществуват ограничени данни в подкрепа на използването на перорални противогъбични средства в АГРС. Няколко серии случаи съобщават за ползите от системните противогъбични терапии при пациенти с АГРС. Признава се, че Итраконазол има противовъзпалителни ефекти и затова е необходимо контролирано проучване. Две скорошни РКП (Рандомизирани клинични проучвания) са забележителни. Първият, Verma et al., има контролна група „без противогъбично лечение“.

Въпреки че авторите откриват някои доказателства за намаляване на възпалението ендоскопи и рентгенологично, само между предоперативно третирани и контролите и резултатите от симптомите са сходни. Другото проучване на Rojita et al. не намери разлика между пероралния кортикостероид и Итраконазол и ги обяви за сходни, но беше наблюдавана много ниска обща честота на отговор (<25%) и не беше използвана назална промивка.

Комбинираният ефект върху симптомите след операция не благоприятства противогъбичната терапия (Фигура 8.6.3.) И предотвратяването на рецидиви, включително приспособяване на загубените от последващо проследяване, също не подкрепят използването на противогъбични средства (Фигура 8.6.4.).

Съобщени са три много нискокачествени РКП. Първото оценява двумесечно лечение на перорален итраконазол (100 mg/два пъти на ден) в сравнение с без противогъбична терапия и двете групи са получили системни и локални кортикостероиди. Това проучване показва малка полза от добавянето на противогъбична терапия.

Въпреки че авторите предполагат, че „може да има полза“, непълното отчитане на данни и липсата на статистически анализ не подкрепят това и резултатите изглеждат сходни между групите. Подобен нискокачествен РКП от Gupta et al. не намери полза при проучване на 34 пациенти с АГРС постоперативно, които бяха рандомизирани в три групи: 1) Итраконазол + назален душ/промивка (n = 11); 2) локален назален стероид + назален душ (n = 12); и 3) самостоятелно назален душ (n = 11). Авторите признават, че проучването може

да бъде недостатъчно. Kahil et al. съобщава за нискокачествено РКП при 50 пациенти в множество терапевтични групи, но включва група „без противогъбично лечение“.

В това проучване липсваше статистически анализ и контрол група и перорална противогъбична група са сходни и имат най-високи рецидиви между всички групи. Предишните систематични прегледи за противогъбично лечение при ХРС включват проучване за оценка на перорален противогъбичен (тербинафин 625 mg / дневно в продължение на шест седмици).

В това проучване пациентите с АГРС са включени в по-широка популация от ХРС. Това проучване не намери полза и наред с данните от трите нискокачествени РКП е трудно да се направи преценка отвъд обобщената метаанализа и предварителния Cochrane ревю на локални и системни противогъбични терапии при всички пациенти с ХРС, което не успя да демонстрира никаква полза.

Локални противогъбични лекарства

Има много малко проучвания, които оценяват локалната анти-гъбична терапия при специализирана популация от АГРС. Систематичен преглед на темата от Mistry and Kumar идентифицира две RCT, които включват АГРС в по-широка популация на ХРС, но нито един от тях не намери убедителни доказателства за полза.

От двете проучвания със специални групи за лечение в АГРС, едното е по-редица от случаи, а другото - недостиг на РКП с непълна отчетност и анализ.

Заклучения	Ниво
Пероралните противогъбични лекарства могат да намалят възпалението и рецидива в AFRS	1b
Пероралните противогъбични лекарства могат да намалят рецидивите в AFRS	4
Пероралните противогъбични лекарства не подобряват симптомите в AFRS	1b (-)
Локалните противогъбични средства могат да бъдат полезни при AFRS	4

8.6.4.5.5. Други медицински интервенции

Едно отделно проучване на случай на лечение с левкотриен антагонист в АГРС е докладвано с полза. Рандомизирано, единично слепо, проспективно проучване на пациенти с АГРС, които имаха не успех от операция и максимално постоперативно медицинско управление, използваха мед Манука в едната ноздра.

Като цяло групата не успя да демонстрира подобрене. Има 8 пациенти от доклад за случая и малко серии от случаи за успешното използване на Omalizumab за лечение на АГРС, рефрактерни към хирургията и оралните кортикостероиди. Седемте (n=7) пациенти с АГРС и астма на Омализумаб са имали средно седеммесечен режим на лечение със значително намаляване на SNOT22 и 60% намаляване на тежестта на възпалението при ендоскопски резултати. И двете проучвания показват намаляване на употребата на кортикостероиди и други терапии.

Заключения	Ниво
Антилевкотриените могат да намалят симптомите при AFRS	5
Медът Манука локално не подобрява резултатите	1b (-)
Омализумаб (анти-IgE) може да подобри резултатите при AFRS	4

8.6.4.5.6. Хирургично лечение

Има почти единодушна препоръка, че операцията е необходима като интервенция на първия етап за АГРС.

Целта на операцията изисква хирургично дебристиране на засегнатите синуси, като по този начин се премахва антигенната стимулация.

Ретроспективен преглед съобщава, че непълното отстраняване на всички гъбични и еозинофилни муцини допринася за рецидивизиране на заболяването и необходимостта от ревизионна хирургия.

Честотата на рецидивите в хирургичната част на проучването Ikrum е била 50% за две години. Съобщава се за обща честота на рецидиви след операция от 10% до 100%. Когато се появят ерозии на основата на черепа с краниални невропатии, операцията е единствената успешна интервенция и не се съобщава за спонтанна резолюция.

По подобен начин не се съобщава за дългосрочна корекция на проптозата без операция. Синусовата хирургия сама, обикновено е всичко, което се изисква за спряване с АГРС и орбиталните реконструкции не са необходими.

Лечението на незасегнатата контралатерална страна е противоречиво. Неотдавнашно проучване съобщава, че до 30% от “нормалните” контралатерални страни участват в болестния процес.

Скоростно проучване показва, че до 30% от “нормалните” контралатерални страни са засегнати.

Въпреки това, авторите съобщават, че използването на кортикостероид след хирургично рязко намалява контралатералния рецидив (ИЛИ 0,11, 95% CI 0,01-0,87, p стойност 0,01).

Ако контралатералната страна има ранни предоперативни симптоми и / или признаци на възпаление радиологично, тогава е по-вероятно да се включи (ИЛИ 3,49, 95% CI 1,19-10,22, p=0,02)

Заклучения	Ниво
необходима хирургия за разрешаване и лечение на AFRS, включително усложненията	1c
Орбиталната реконструкция не е необходима за разрешаване на проптоза	4
Контралатералният синус трябва да се лекува, ако има рентгенологични възпалителни промени	4

8.7. Васкулит, грануломатозни заболявания и тяхната роля в ХРС

8.7.1. Васкулит

Таблица 8.7.1. Класификация на васкулити, приета от Международната конференция за консенсус на Chapel Hill за номенклатурата на васкулити през 2012 г.

Васкулит на големи съдове (LVV)
Артерит на Takayasu (ТАК) Гигантоклетъчен артерит (GCA)
Васкулит на средно калиброниве съдове (MVV)
Полиартеритис нодуза (PAN) Болест на Kawasaki(KD)
Васкулит на малките съдове (SVV)
? Антинеотрофилни цитоплазмени антитела (ANCA)–асоциран васкулит(AAV) Микроскопски полиангит (MPA) Грануломатоза с полиангит (Wegener’s) (GPA) Еозинофилна грануломатоза с полиангит(Churg-Strauss) (EGPA) ? Имунен комплекс SVV Анти-гломерулна базална мембрана (anti-GBM) болест Криоглобулинемичен васкулит (CV) IgA Васкулит (Henoch-Schonlein) (IgAV) Хипокомplementния уртикариален васкулит (HUV) (anti-C1q vasculitis)
Васкулит с вариабилно засягане на съдовете (VVV)
Болест на Behcet (BD) Синдром на Cogan (CS)
Едноорганиен васкулит (SOV)
Кожен левкоцитокластичен ангит Васкулит с първично засягане на ЦНСputaneous arteritis Primary central nervous system vasculitis ??? Изолиран аортит Други
Васкулит асоцииран с системно заболяване
Лупус васкулит Ревматоиден васкулит Саркоиден васкулит Други
Васкулит асоцииран с възможна етиология
Хепатит С вирус–асоцииран Криоглобулинемичен васкулит Хепатит В вирус–асоцииран васкулит Сифилис - асоцииран аортит Медикамент-асоцииран имуно комплексен васкулит медикамент -асоцииран ANCA-асоцииран васкулит Рак-асоцииран васкулит Други

8.7.1.1. Класификация:

Класификацията на васкулит е предизвикателна поради хетерогенния характер на състоянията. През 2012 г. консенсусът на Chapel Hill относно номенклатурата на васкулит е ревизиран, Но остава главно въз основа на патологията, специфично засегнатия размер на кръвоносните съдове (голям, среден и малък), който има ограничена клинична приложимост, Класификацията

зачита първичен и вторичен васкулит, като едноорганично заболяване. Последната категория не трябва да се бърка с локалните форми на васкулит, които могат да станат системни като Грануломатоза с полиангитит (GPA) и Еозинофилна грануломатоза с полиангитит (EGPA). При GPA, EGPA, болестта на Бехчет и Кавасаки може да бъде трудно да се определи размера на засегнати съдове. По подобен начин използването на циркулиращите антинеутофилни антитела (ANCA) като класификационен белег не е приложимо за подгрупа от асоцииран с ANCA васкулит без откриваеми ANCA. Съществуват множество други системи за класификация, по-специално от Американския колеж по ревматология, Европейската агенция по лекарствата и одобреното проучване ACR / EULAR за разработване на диагностични и класификационни критерии за васкулит (DCVAS). ANCA-асоциираният васкулит включва GPA, EGPA и микроскопичен полиангитит (MPA) и често засяга горните дихателни пътища и по-специално синоназалната област, където те могат да бъдат сбъркани с по-чести форми на хроничен риносинусит.

8.7.2. Грануломатоза с полиангит (GPA):

Грануломатоза с полиангит (GPA) (по-рано грануломатоза на Вегенер) се определя като идиопатично хронично възпалително заболяване, характеризиращо се с некротизиращи грануломатозни лезии и системен васкулит силно асоцииран с антинеутофилни цитоплазмени антитела (C-ANCA).

8.7.2.1. Епидемиология:

Истинската честота на GPA е била подценявана в миналото. Дори с появата на ANCA теста много локализиращи форми на заболяването могат да останат неразпознати.

В Европа е отчетено разпространение на 23,7 на милион, а в САЩ - 30 на милион. Общата честота варира от 2,9-12. година в зависимост от географския регион.

8.7.2.2. Патофизиология:

Патофизиологията на GPA е най-вероятно автоимунна. Редица изследвания *in vitro* и *in vivo* показват, че ANCA индуцира системния васкулит чрез свързване към и активиране на неутрофили, което причинява освобождаването на кислородни радикали, литични ензими и възпалителни цитокини. ANCA може също така да индуцира образуването на имунен комплекс и може директно да се свързват към и да убива ендотелни клетки, като по този начин причинява васкулит.

Докато PR3-ANCA (протеиназа-3) е силно специфичен за GPA, първоначалният тригер може да бъде инфекция или други фактори на околната среда, евентуално комбинирани с генетично предразположение. Колонизацията на *Staphylococcus aureus* в носа се среща по-често при GPA в сравнение с ХРС и контролите (72% v 28% v 25%) и е силно приложена като причинител, особено при рецидиви, които се намаляват с употребата на антистафилоково средство като Триметоприм/Сулфаметоксазол.

Широко изследване на голям геном на 1233 пациенти показва силна връзка с HLA-DP и гени, кодиращи алфа1 антитрипсин (SERPINA1) и протеиназа 3 (PRTN3). Ревю от Relle et al. също идентифицира някои гени на възприемчивост ген-CTLA4, PTPN22, COL11A2, SERPINA1 и ген клъстер клас MHC клас II.

8.7.2.3. Диагностика и диференциална диагноза:

Клинично

Пиковата честота е през четвъртото до петото десетилетие, средно 50 години, но GPA може да се появи на всяка възраст (в диапазон 9-97 години). Пациентите > 65 години в началото са с различна форма на засягане на органите, по-малко засягане на горните дихателни пътища и по-висока заболяемост и смъртност. Мъжете и жените изглеждат еднакво засегнати, а по-голямата част са кавказки (93%). Съществуват обаче някои доказателства, че мъжете са по-склонни да имат „тежко“ заболяване, а жените - „по-ограничения“ фенотип. Класически GPA засяга носа, белите дробове и бъбреците, но може да присъства във всяка система и са признати ограничени форми на заболяването. Европейската проучвателна васкулитна група (EUVAS) разграничава „локализирана“ (т.е. GPA, ограничена до дихателните пътища) и „ранна системна“ GPA (т.е. непредвиден ГПЗ без органно засягане на бъбреците) от „генерализираната“ GPA. Две трети от пациентите първоначално проявяват УНГ свързан симптом, от които по-голямата част са ринологични (~ 40%), след това отологични (~ 15%) и ларингофарингеални (~ 5%). Назалните симптоми са по-често срещани при диагностицираните < 40 години (55%) в сравнение с тези > 60 години (27%). В хода на заболяването по-голямата част изпитват назални симптоми при пациенти с крусти (75%), изхрчване (70%), запушване на носа (65%), кървене (59%), намалено обоняние (52%) и болки в лицето (33%). Хипосмията може да се дължи на механично запушване на обонятелната област, специфично засягане на черепния нерв, вторично при имunosупресивно лечение или поради някакъв системен автоимунен процес. Вкусът също е намален, но по-малко от колкото миризмата. Дълбоко разположена лицева болка може да бъде вторична при засягане на синусите или поради остейт на медиафасциална кост, което е показател за активността на заболяването. Характерният колапс на надвърхова зона на носа възниква в 18-25%, което може да бъде свързано със септална перфорация до 30%. При ендоскопско изследване носната лигавица обикновено е много суха, гранулирана и покрита със стара кръв и коричка, заедно със сраствания. Възможно е да има удебеляване на костта и / или ерозия, което може да доведе до менингит, ако е засегната основата на черепа и фиброза на назолакрималния канал, произвеждаща епифора. Цялата вътрешна структура на носа може да изчезне, създавайки голяма пуста кухина.

На други места в горните дихателни пътища пациентите могат да получат загуба на слуха (проводна, сензонеурална или смесена), световъртеж, шум в

ушите и парализа на лицевия нерв. В устата може да има гингивит, улцерация и оро-антрални фистули, макар и не толкова широко, колкото се наблюдава при злоупотреба с кокаин. Освен това могат да се появят субглотична стеноза (16%) и парализа на гласната гънка, симптомите на които могат да бъдат неправилно причислени към долните дихателни пътища. Субглотичната стеноза трябва да се има предвид при всички пациенти с диспнея, дрезгавост или инспираторен стридор и се изчислява, че се среща при около 16% от пациентите с GPA. Въпреки че GPA може да се представи по много начини, често развитието на сравнително незначителни симптоми на горните дихателни пътища е свързано с прекомерно неразположение, умора, загуба на тегло и нощни изпотявания, предвещаващи генерализирано заболяване, системните симптоми и признаци на които са легион. Качеството на живот е значително повлияно при GPA, както показва общата кратка форма-36, която се подобрява с ремисия. Sinonasal Outcome Test- (синоназален изходен тест SNOT-22 демонстрира значителния ефект от синоназално засягане върху общия свързан със здравето QOL. Активността на заболяването може да бъде измерена с помощта на Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), васкулитен индекс на увреждане (VDI) и ELK-класификация на органно засягане (УНГ, бял дроб, бъбрек). Диагнозата може да се забави с 6 или повече месеца, което прави състоянието потенциално животозастрашаващо. Забавянето е най-голямо, когато пациентите са имали очни симптоми (> 14 месеца), но УНГ симптомите се асоциират с второто най-дълго забавяне от > 8 месеца). Това е особено разочароващо, тъй като над половината от пациентите (56%) са посетили УНГ хирург преди диагнозата им. В ретроспективна неконтролирана кохорта от 89 пациенти с GA, диагностицирани между 1996 и 2016 г., тези, които са се появили с УНГ, са имали по-висок процент на преживяемост на 5 години, отколкото тези, които са появили друго системно заболяване (98% v 78%) и УНГ е независим прогноза за по-добър резултат (ИЛИ 0,37, 95% CI 0,2-0,8, 0,019).

Изследвания

ANCA тестовете са се превърнали в основата на диагнозата при васкулит. Обикновено първо се поръчва непряко имунофлуоресценция (IIF) за неутрофилни цитоплазмени антитела, последвано от ензимно-свързани имуносорбентни тестове (ELISAs) за антитела, насочени срещу протеиназа 3 (PR3) и миелопероксидаза (MPO). След като са разделени на c-ANCA и p-ANCA (цитоплазмен спрямо перинуклеар) от IIF, ELISA ги свързва съответно с присъствието на PR3 и MPO. C-ANCA е 99% специфична с чувствителност 73%, използвайки комбинирани IIF и ELISA техники, но нарастващата наличност на достоверен антиген-специфични имуноанализи (ELISA) замества необходимостта от индиректна имунофлуоресценция. Положителен c-ANCA тест и протеиназа-3 (PR3) ще потвърдят клиничната диагноза на GPA при до 95% от пациентите с активно системно заболяване.

Въпреки това, при ограничените форми на заболяването, c-ANCA липсва чувствителност, спадащи до 50% и/или след терапия с кортикостероиди, така

че отрицателният ANCA не изключва GPA. Докато положителен с-ANCA обикновено се свързва с GPA и р-ANCA с MPO и EGPA, се приема, че ~ 5% от пациентите с GPA имат положителен р-ANCA/MPO. Последователното наблюдение на с-ANCA може да бъде полезно при прогнозиране на рецидив, но не всички пациенти показват класическия модел на колебание с активността на заболяването. ANCA тестването се допълва от повишен ESR (скорост на утаяване на еритроцитите) и CRP (С-реактивен протеин), променена бъбречна функция при изследване на кръв и урина (протеинурия, микроскопична хематурия и цилиндри) и образно изследване на гръдния кош (показва гранулиране, инфилтрация и др. некротична кавитация, фиброза). ANCA тест трябва да се обмисли при всеки пациент със съмнителни клинични прояви, по-специално наличието на назални корички и кървене, особено ако те се чувстват прекомерно неразположени.

Злоупотреба с кокаин

Злоупотребата с кокаин под формата на „смъркане“ може да предизвика значително средна диструкция на носа и небцето, често предшествано от прогресираща назална обструкция, епистаксис и коричка, което много наподобява синоназалните симптоми на GPA. Степента и разпределението на диструкцията е по-голямо при кокаинин-индуцирания васкулит от GPA и се смята, че възникват от необичайното усилване на апоптозата и клетъчните увреждания, причинени от кокаина. Сега се смята, че това е по-вероятно причинено от незаконното добавяне на левамизол към кокаин. С-ANCA и PR-3 също могат да бъдат положителни, което прави трудна диференциация между състоянията, но масивна апоптоза с изобилна експресия на каспаза-3 и 9 се открива при употребяващите кокаин, но не и при пациенти с GPA и ANCA реагира с човешка неутрофилна еластаза (HNE) в групата на кокаина, но не и при аутоимунен васкулит, така че това може да помогне на диференциалната диагноза, подкрепена от нивата на тъканен кокаин.

Образно изследване

При пациент без анамнеза за предишна синоназална хирургия, комбинация от диструкция на костите (60-75%), загуба на септума (59%) и новообразуване на костта (50-78%) при КТ е силно подозрителна за GPA (и двете локализиращи и системни), особено когато са придружени от ЯМР от мастен сигнал от стената на склеротичния синус („трамвайни линии“), даващи висок сигнал за T1-претеглени последователности. Въпреки това, в началото на заболяването най-честата находка е неспецифично задебеляване на лигавицата в носа или околоносни синуси (87%), което може да не подозира васкулит. За разлика от тях, прогресиращата загуба на медиафасциални структури може да имитира НК/Т клетъчен лимфом. снимка на белите дробове трябва да се предприеме, за да се разкрие дифузна инфилтрация, множество белодробни възли (диаметър 2-4 см) или големи некротични кавитиращи грануломатозни маси (диаметър 10см или по-големи), някои с нива на течност. Образно изследване на орбитата и ларинкса трябва да се обмисли в зависимост от клиничните симптоми.

Хистопатология

GPA се характеризира с три основни находки: грануломатозно възпаление, некроза и васкулит, засягащи малки до средни съдове (капиляри, венули, артериоли и артерии). Грануломите са съставени от CD4 + и CD8 + Т клетки, CD28-Т клетки, хистиоцити, CD20 + В лимфоцити, неутрофилни гранулоцити, макрофаги и многоядрени гигантски клетки, обграждащи зона на централна некроза. Понякога еозинофилите могат да объркат диагнозата с EGPA. Тъканната биопсия от бъбреците или белия дроб може да потвърди диагнозата, но назалната биопсия, макар и по-лесна за получаване, е по-малко надеждна и може да се отчете като „съвместима с“, а не окончателно GPA, тъй като трябва да представят и трите критерия за некроза, грануломатозно възпаление и васкулит. Анормалната тъкан от синусите вероятно осигурява по-добър улов, както и внимателната ендоскопско насочена биопсия след почистване и обеззаразяване на носа. Мукозната биопсия е най-полезна при с-ANCA отрицателни пациенти с локализирани GPA. Изследване на Vorneg et al. показва, че макар биопсията да има по-ниска чувствителност (47%) в сравнение с теста за ANCA, при тези обстоятелства тя има специфичност от 96% и положителна прогнозна стойност от 78% v 73% с с-ANCA.

Диференциална диагноза

Диференциалната диагноза включва всяко друго грануломатозно състояние като саркоид, NK / Т клетъчен лимфом, редица инфекциозни състояния като туберкулоза, риносклерома или гъбични заболявания, по-специално риноспоридиоза и други автоимунни състояния, например SLE или полиартерит нодоза.

8.7.2.4. Лечение:

Без лечение средната преживяемост на системния GPA е пет месеца. Съвременното имunosупресивно лечение след стратегия на комбинирана индукция на ремисия и поддръжка значително подобри това до средно оцеляване от 21,7 години от диагнозата със значително подобрене през последните четири десетилетия, подпомогнато от по-висока информираност и диагноза. Въпреки това, ~ 10% никога не постигат ремисия, рецидиви се наблюдават при до 50% от хората и все още се съобщава за смъртност от 5% или по-висока.

Системно: При генерализирани и/или тежки болестни режими на високодозови системни стероиди и импулсен Циклофосфамид са насочени към бързо индуциране на ремисия за ограничаване на увреждането на органите и да го поддържа това с най-ниската доза, за да сведете до минимум страничните ефекти на лекарствата. Метотрексатът понякога се използва за получаване на ремисия при неорганично специфично заплашващо заболяване и като пресервация. Моноклоналните антитела, по-специално анти-CD20 антитялото, Ритуксимаб, сега се използват широко. Проучването RAVE (Rituximab за васкулит, свързан с ANCA) върху 197 пациенти показва, че периодичната инфузия на Ритуксимаб е еквивалентна на дневната Циклофосфамид за пре-

дизвикване на ремисия и по-висока при рецидивираща болест, но може да не подобри техните хронични УНГ проблеми. За по-дългосрочна пресервация, в допълнение към Преднизолон и Ритуксимаб с ниски дози, са използвани Азатиоприн и Микофенолат Мофетил. Те действат като „стероидни“, като по този начин намаляват необходимата доза преднизолон или се използват като монотерапия, тъй като по-рядко се свързват със значителни странични ефекти. TNF-алфа инхибиторите като Инфликсимаб и Етанерцепт са били по-малко ефективни, а други моноклонали като Белimumаб (IgG1 антитяло срещу B-Lys) се изследват. Тъй като рецидивите могат да бъдат предизвикани от много събития от епизод на грип до бременност, лечението се нуждае от постоянно наблюдение. Титрирането на лечението срещу активността на състоянието и страничните ефекти на лекарствата обикновено се проследяват с редовни ANCA, пълна кръвна картина, СУЕ, CRP, бъбречна и белодробна функция, в идеалния случай в мултидисциплинарна среда, въпреки че методологичният обхват в литературата затруднява показването на най-добрия протокол. CD8 + -Т клетъчен маркер може да се използва за идентифициране на рецидив. Тези, които са на дългосрочни стероиди, се нуждаят от костна денситометрия и трябва да се обмисли профилактика срещу остеопороза. Тъй като не е известно дали всички локализиращи форми се разпространяват системно, нито дали лечението на ограничена болест предотвратява разпространението, решението за започване на имunosупресия може да бъде трудно. Не е ясно за колко време пациентите трябва да се лекуват, но се препоръчва поддържане в продължение на 18 месеца. При много хора заболяването в крайна сметка изгаря, но все пак може да изисква малка заместителна доза на стероиди.

Назално: Обикновено се препоръчва промивка на носа, локални интраназални кортикостероидни спрейове или кремове, напр. Триамцинолон и / или мазнина за носа, като капки 25% глюкоза и глицерин, меден мехлем или воден гел, заедно с редовно отстраняване на коричките (ниво IV доказателства).

Възможната етиологична роля на *Staphylococcus aureus* е довела до използването на дългосрочен перорален ко-тримоксазол (trimethoprim-sulfamethoxazole) и локални антистафилококови кремове в носа (доказателства на ниво I). Ендоскопската хирургия има много ограничена роля и е свързана с лоши резултати, увеличени белези и сраствания, така че трябва да бъде крайна мярка.

Понякога може да се направи ендоскопско изследване на синус с намалена прозрачност рентгенологично, за да се потвърди, че засенчването се дължи на фиброза, а не инфекция, рядко може да се предприеме дакроцисториностомия или да се поправи черепната основа, вторична за ерозията на костите в случаи на менингит. Възстановяване на септалната перфорация е малко вероятно да бъде успешна в дългосрочни, така че септалните бутони понякога се предлагат, но могат да увеличат образуването на корусти. Козметичното подобрене на външната деформация на носа е успешно предпри-

то след като болестта е била тиха за разумен период от време (например една година).

8.7.3. Еозинофилна грануломатоза с полиангит:

Еозинофилна грануломатоза с полиангитит (EGPA) (по-рано синдром на Churg Strauss), е рядка форма на васкулит, характеризираща се с астма в начална възраст, тежък ринит, назални полипи и други системни прояви в резултат на широко разпространена еозинофилна грануломатозна инфилтрация на тъканите. Консенсусът на Chapel Hill го определя като „богато на еозинофили грануломатозно възпаление на дихателните пътища и некротизиращ васкулит на малки до средни съдове, свързано с еозинофилия“. Номенклатурата обаче е оспорена, тъй като само 59% от пациентите с тази диагноза имат данни за полиангитит.

8.7.3.1. Епидемиология:

Общото разпространение на състоянието варира от 10,7-13 случая / милион жители с годишна честота от 0,5-6,8 нови случая/милион жители . Въпреки че сред пациентите с астма честотата е 67 на милион.

8.7.3.2. Патофизиология:

Етиологията е неизвестна, въпреки че вероятно е идиопатична автоимунна Th2 медирана болест, засягаща еозинофили, ендотелни клетки и лимфоцити. Предполага се, че експозицията на някои алергени, лекарства, ваксинации, отнемане на кортикостероиди и белодробна инфекция може да инициира възпалителната каскада. Предполага се, че антилевкотриеновите антагонисти като Зафирлукаст и Монтелукаст, когато се използват за астма при някои пациенти, могат да разкрият EGPA. Въпреки това, консенсусът е, че тези лекарства могат да се използват, ако е необходимо в EGPA, тъй като появата е била или случайна, или е била резултат, когато симптомите на EGPA са били маскирани, след като пероралните глюкокортикостероиди са били заострени и / или оттеглени. Други лекарства, замесени в задействане на EGPA, включват антибиотици (макролиди), заместителна терапия с Естроген и Карбамазепин, стимулиращи реакция на свръхчувствителност. Има и някои доказателства за генетична предразположеност по отношение на HLA-DRB1 * 04 и * 07 алели и свързаните с тях HLADRB4. В EGPA антимиелопероксидазата ANCA може да бъде свързана с HLA-DQ. Еозинофилната инфилтрация и увреждането на ендотела вероятно са най-важните патофизиологични механизми. Периферните Т-клетъчни линии от пациенти с EGPA могат да произвеждат Th2 свързани цитокини като IL4 и IL13 и IL5 се регулира при активно заболяване, предлагайки терапевтични възможности. Въпреки това, прекомерен Th2 отговор не може да отчете всички прояви на EGPA и има данни за участие на Th1 и Th17 клетки, секретирани големи количества от IL-17a в късните стадии на заболяването. Еоксаксин-3, произведен от ендотелни и епителни клетки, може да допринесе за инфилтрация

на еозинофилна тъкан и по-нататъшно увреждане на тъканите може да бъде причинено от еозинофилен катионен протеин от активирани еозинофили. Те също секретират големи количества IL25, което предизвиква Th2 отговори, поддържайки порочен кръг. Повишените нива на IgG4 и IgG4 / IgG съотношения в EGPA доведоха до предположението, че EGPA може да бъде част от спектъра на IgG4 заболяване. Както при GPA, смята се, че локализираните ранни форми на EGPA могат да съществуват, особено в горните дихателни пътища.

8.7.3.3. Диагноза и диференциална диагноза:

Според критериите на Американския колеж по ревматология трябва да са налични поне четири от шест критерия: 1) медицинска история на астма; 2) еозинофилия >10%; 3) моно- или полиневропатия; 4) нефиксирана белодробни инфилтрати; 5) аномалии на параназалния синус; 6) биопсия, включваща артерия, артериола или венула, показващи натрупани еозинофили в екстра-васкуларната тъкан.

Клинично

Съотношението мъж/жена в литературата варира от 58:43 до 39:54 със средна възраст между 49-52 години в 28^{те} проучвания, включени в систематичен преглед от Goldfarb. Може да се прояви между 7-74 години със средна възраст на настъпване 38-54 години. Не е определена етническа предразположеност. Състоянието често следва три клинични етапа. Продромалният стадий се характеризира с алергичен ринит, ХРС с или без полипи и астма. Този етап може да предшества открития васкулит от месеци до много години (средно осем години). Вторият "еозинофилен" етап се характеризира с тъканна и периферна еозинофилия. Последната „васкулитна“ фаза включва екстрапулмонално заболяване с васкулит, свързано с тежки и фатални прояви, включително полиневропатии, миокардит, мозъчен кръвоизлив, исхемични инсулти и перфорации на червата. При систематичен преглед от 1175 пациенти с EGPA, 48-96% са показали прояви от страна на главата и шията, които често са синоназални. Те включват запушване на носа (95%), образуване на корички (75%), кървене (60%), ринорея (95%), болки в лицето, загуба на обоняние (90%) и кихане (80%), свързани с алергичен ринит (43%) и хроничен риносинусит с (54%) и без назална полипоза (70%). В допълнение към назално образуване на корички, при ендоскопия може да се види хипертрофия на долните конхи, лигавичен оток, синехия и назални полипи. Обонятелното изследване с помощта на пръчки Sniffin "при 62 индивида показва нормозмия в 79%, хипосмия в 11%, аносмия в 29% и дизосмия в 40%. Предната риноманометрия при 86 лица показва тежка назална непроходимост при една трета. Открит е среден SNOT-22 от 41,5, сравнение с пациенти с ХРС без васкулит. В резултат на това често се наблюдава пациенти от УНГ-общността, които може да не оценят потенциала за по-сериозно системно заболяване, но са в уникална позиция за поставяне на ранна диагноза и предотвратяване на късни усложнения на състоянието. EGPA трябва да се има

предвид при всеки пациент с тежка назална полипоза, която не реагира на конвенционална терапия. УНГ и системните прояви са показани в таблица 8.7.2. В една серия средното забавяне между диагнозата и прегледа на лекаря с влошаващи се симптоми е 18,5 месеца (в рамките на 1-71 месеца, SD 21,6), докато е отчетено средно забавяне от диагнозата на астма до диагнозата EGPA от $11,8 \pm 18,2$ години.

Изследвания

Активната EGPA се характеризира с изразена периферна еозинофилия (обикновено >1500 клетки/ul или $> 10\%$). Обикновено има неспецифично увеличение на IgE, ако пациентите не приемат системни стероиди за астмата си. EGPA е едно от васкулитите, свързани с антинейтрофилното цитоплазмено антитяло (ANCA). Имунофлуоресцентните модели с ELISA откриващи антитела към миелопероксидаза (MPO) са най-честата находка за положителност на EGPA ANCA, но стойностите за p-ANCA позитивност варират. Съобщава се, че между 26-48% имат положителен p-ANCA, но това нараства до 75% с бъбречно засягане, а други изследвания цитират 35-77%, така че отрицателната ANCA не изключва EGPA, а положителната ANCA може да не са от съществено значение за диагнозата във фенотипа на главата и шията. При всички пациенти с pANCA-положителна вероятност има периферна невропатия, гломерулонефрит и пурпура (поради васкулит на малки съдове) в сравнение с тези с миокарден, респираторно и стомашно-чревно засягане, които са по-често pANCA отрицателни. Изследвани са и други биомаркери, включително серумното съотношение TARC / CCL17, еотаксин-3, IgG4 и IgG4 / IgG, но никой не е бил полезен при разграничаване между активно заболяване и ремисия.

Образно изследване

КТ на синусите не показва нищо друго освен онова, което би се очаквало при дифузен полипоиден риносинусит, т.е. тотално засенчване. Отчетени са средни резултати от Лунд-Макей от 9-17 в големи кохорт групи с EGPA. експанзията и ерозията на костите могат да се наблюдават в етмоидния комплекс с разширяване на интерканталното разстояние. Освен това може да има данни за образуване на мукоцеле, по-специално във фронтно-етмоидалния регион. КТ на гръдния кош с висока резолюция се препоръчва за демонстриране на нетипични „пухкави“ или мигриращи нодуларни белодробни инфилтрати, които биха се наблюдавали само при 64% от обикновените рентгенови изследване на гърдите. На КТ се откриват и периферни възли (25%), „ефект на матирано стъкло“ (86%) и задебеляване на бронхиалната стена и бронхиектазия (66%).

Хистопатология

Хистопатологично състоянието се характеризира с еозинофилно възпаление и инфилтрация, екстравакуларни грануломи и некротизиращ васкулит при наличие на астма. Въпреки това, в проучвания, при които се изследва синоназалната тъкан, еозинофилната инфилтрация се наблюдава при 35-100%, докато некротизиращ васкулит и еозинофилни грануломи не са

наблюдавани. Въпреки че хистологията е важна, това се комбинира с клинични критерии, за да се постави диагнозата и се изисква нисък праг на съмнение при всеки пациент с еозинофилни заболявания, т.е. сегнификантна астма с началото в напреднала възраст, повтаряща се ХРСсНП и алергичен ринит. След като се диагностицира EGPA, се изследва белия дроб, бъбречни, сърдечни, стомашно-чревни и периферни нерви се препоръчва, тъй като те са свързани с лоша прогноза. Това може да включва образна диагностика, биопсия, бронхоалвеоларен лаваж, тестове за бъбречна и сърдечна функция.

Диференциална диагноза

Диференциалната диагноза от други еозинофилни пневмонии, идиопатична хиперееозинофилна синдром, с-ANCA положителна грануломатоза и микроскопичен полиангиит, саркоид, алергична бронхопулмонална аспергилоза и паразитни инфекции. По този начин, в допълнение към ANCA, Специалната група за консенсус на EGPA препоръчва като минимална първоначална диференциална диагностична обработка следното: серологично изследване за токсокариаза, ХИВ, специфичен IgE и IgG за *Aspergillus spp*, търсене на *Aspergillus spp* в храчка и / или бронхоалвеоларна лаважна течност, триптаза и витамин B12, пълна кръвна картина и КТ на гърдите. Обикновено EGPA може да се разграничи от други първични системни васкулити по наличието на астма и изразена кръвна еозинофилия.

8.7.3.4. Лечение:

През 2009 г. Европейската лига срещу ревматизма (EULAR) публикува препоръки за лечение на васкулити на малки и средни съдове. Без лечение смъртността е висока, след като е достигната фазата на васкулит. Мултидисциплинарен подход е широко препоръчителен в литературата и при подходящо лечение процентите на преживяемост са сравними с GPA. Дългосрочните проучвания показват, че общите нива на ремисия са добри, вариращи от 81-92%, но над една четвърт рецидивират или през първата година от лечението, или много по-късно. Това е по-високо при пациенти с положителни МРО / рANCA. Общата смъртност при лекувани пациенти, които имат рецидив, е била едва 3,1%. Фактори, прогнозиращи лош резултат, са: кардиомиопатия (независим рисков фактор) или две характеристики на оценката на "пет фактора" (FFS) (креатининемия > 140 ммол / литър; протеинурия > 1 г / ден; засягане на централната нервна система, стомашно-чревната или сърце). Ако един от тези фактори е налице в началото, петгодишната смъртност е 25,9%, когато са налице две или повече, това нараства до 46% на пет години. Оцеляването на една и пет години е 100%, ако резултатът е 0. FFS е ревизиран през 2011 г. от френската група за изследване на васкулита, както следва: 1) възраст > 65 години; 2) сърдечни симптоми; 3) стомашно-чревно засягане; 4) бъбречна недостатъчност, характеризираща серумен креатинин > 150 μmol / l; 5) отсъствие на УНГ прояви. С всеки фактор, предоставен по една точка, ревизиран FFS от 0, 1 и 2 е свързан с петгодишна смъртност съответно от 9%, 21% и 40%. Следващо проучване показва, че възрастта > 65 години е единственият фактор, свързан с по-високия риск от смърт по време на проследяване.

Системно: При повечето пациенти контролът на заболяването се постига с имunosупресорна терапия, обикновено перорален Преднизолон +/- цитотоксични лекарства като пулсов Циклофосфамид, Азатиоприн, Микофенолат мофетил и Метотрексат, в зависимост от тежестта на наличното заболяване. Пациенти без лошо прогностичните фактори често могат да се управляват само с глюкокортикоиди. Допълнителните системни лечения включват интравенозен имуноглобулин, лефлуномид, анти-TNF α , интерферон- α и плазмен обмен. Rituximab сега често се използва при избрани пациенти с положително ANCA с бъбречно засягане или рефрактерно заболяване, въпреки че доказателствата са по-малко строги, при GPA и други нови биологични терапии може да бъде полезно, например анти-IL 5 (Меполизумаб) или анти-IgE (Омализумаб) моноклонални антитела.

Назално: Алкални / солени назални иригации/промивки, локални интраназални кортикостероиди и назални смазки са основата на лечението (ниво IV). Ендоскопската хирургия може успешно да се предприеме при тези, чиито ХРС с назални полипи не реагират на системни и локални стероиди. Броят на докладваните хирургични случаи на EGPA в литературата е малък и операцията често е свързана с висок рецидив, въпреки че пациентите все още могат да получат полза. Редица пациенти развиват параназални мукоцеле на синусите, които също могат да се третираат ендоскопски. В серия от 25 пациенти 48% са били подложени на ендоскопска операция на синусите, като често е била многократна.

8.7.4. Саркоидоза

8.4.7.1. Определение:

Саркоидозата е хронично мултисистемно възпалително заболяване с неизвестна етиология, характеризиращо се с не-казеиращ гранулом. Първото описание понякога се отнася на Besnier през 1889 г., който въвежда термина „*lupus pernio*“ за кожните лезии. Обикновено се свързва с двустранна хилусна лимфаденопатия, белодробни, очни и кожни лезии.

8.7.4.2. Епидемиология:

Заболеваемостта, съобразена с възрастта, е 11 случая/100 000 население при кавказците и е по-разпространена в Северна Европа (Швеция, Исландия), засягайки приблизително 20/100 000 население срещу 1,3 / 100 000 в Япония. В Съединените щати той е по-разпространен в афроамериканците, отколкото белите (35,5 / 100 000 срещу 10,9 / 100 000 съответно). Той е два пъти по-често срещан при жени, отколкото при мъжете, които също имат по-висока заболеваемост, смъртност и екстрапулмонално засягане. Заболяването достига пикове през третата - четвъртата десетилетия, като втори пик при жените между 45-65 години, въпреки че всяка възраст може да бъде засегната.

8.7.4.3. Патофизиология:

Етиологията на това състояние остава неизвестна. Изглежда, че това е прекомерен имунен отговор на неизвестен антиген, за който са смятани широк спектър от агенти. Това включва инфекциозни агенти като микобактерии или пропионибактерии, химикали (берилий и цирконий), борови прашеци

и фъстъчен прах. Това е едно от малкото белодробни заболявания, което по-често у не пушачи. Работата върху остатъците от Световния търговски център след 9.11.2001 г. беше свързана с развитието на саркоидоза. Свързва се с клетъчно-медирирани и хуморални имунни отклонения. Т клетките играят централна роля с натрупване на CD4 +Тклетки, придружени от освобождаване на IL2, последвано от не-казеиращ гранулом. Възможно е да има обърнато съотношение CD4 + / CD8 +. TH1 цитокини като интерферон се повишават, както и тумор некротизиращия фактор (TNF). Има В-клетъчна хиперреактивност и образуване на имуноглобулин. Гликопротеинът KL-6 и повърхностно-активното протеин D се увеличават в белодробния саркоид, а Th17 клетките също се считат да играят роля.

8.7.4.4. Диагноза и диференциална диагноза

Клинично

Саркоидозата е класическо многосистемно заболяване и следователно може да се представи по различни начини, чието разпространение отразява произхода на отделните серии. Шансовете за възможно засягане на органи могат да бъдат оценени с инструмента за оценка на органите за саркоидоза на WASOG или наскоро чрез изследването на връзката генотип-фенотип при Саркоидоза. Въпреки това, болестта може да бъде и безсимптомна, открита случайно, например при образна снимка на гърдите (5%). В някои проучвания склонността долните дихателни пътища да бъдат засегнати е била до 95%. Горните дихателни пътища рядко се засягат, при приблизително 3-4% от пациентите с генерализирано заболяване. По-специално носът е засегнат от запушване, образуване на курички и кървене. Отчетени са и назални полипи и септални перфорации, водещи до деформация на гърба на носа. Lupus pernio на външния нос, лице и уши често придружава синоназална саркоидоза. Ушите, устата и ларинкса също могат да бъдат засегнати. В поредица от 148 пациенти с доказан саркоид и насочени към специализирана ринологична практика, близо 90% са претърпели назална конгестия или запушване, а две трети са с корички.

Кървенето или зацапването на кръв засяга 40% и почти една четвърт са имали болки в лицето.

Анозмията може да бъде резултат от механично запушване на обонятелна област и / или сензоневрална. Съвместното съществуване на хроничен риносинусит и две от следните: назални кури, анозмия и епистаксис се оказва много специфични за саркоидния риносинусит.

Това означава, че много от тези пациенти могат да се представят на УНГ област, но както при други грануломатозни заболявания, те могат да останат неразпознати. За да се постави това в контекст, диагнозата назален саркоид е поставена при 23 пациенти, които са представили „хроничен риносинусит“ в кохорта от 5000 пациенти, представени в гореспоменатата клиника по ринология и това е опитът на други. При ендоскопско изследване лигавицата е описана като “ягодова кожа” с малки бледи грануломи, изпъстрени върху еритематозна и гранулирана лигавица. Тези изяви мо-

гат да бъдат покрити от екстензивна кора и евентуално могат да станат атрофични. В рамките на носната кухина, долният конхи и съседната носна преграда са особено засегнати с нодуларна хипертрофия. Въпреки това, всеки от околоносните синуси, назофаринкса, мекото небце, хипофаринкса и супраглотиса може да се включи.

Таблица 8.7.3. Изследвания при грануломатоза с полиангитит (GPA), еозинофилна грануломатоза с полиангитит (EGPA) и саркоидоза.

	GPA	EGPA	Саркоид
Кръв	c-ANCA/PR3 (95% +ve със системно заболяване; 50% +ve с ограничено заболяване) p-ANCA (5% +ve) Увеличена скорост на утаяване на Еритроцити (ESR) Увеличен с-реактивния протеин	. Кръвна Еозинофилия (>10%) . IgE – неспецифично увеличение p-ANCA/MPO +ve (in 26-48%, увеличение до 75% с бъбречно ангежиране)	Хиперкалциемия (10-13%) Хиперкалциурия(~30%) Увеличена алкална фосфатаза Увеличен ангиотензен конвертиращ ензим (60-83%)
Образно	HRCT(Висока резолюция КТ) на гръден кош КТ на синусите	HRCT(Висока резолюция КТ) на гръден кош КТ на синусите	CXR (Рентген на гръден кош) / СТ на гръдния кош КТ на синусите
Долни дихателни пътища	Белодобна Функция Flow volume loop спирометрия за изключване на субглотична стеноза	Белодробна функция	Функционално белодробно изследване Галий перфузионен тест Бронхоалвеоларен лаваж Бронхоскопия-биопсия
сърце		Оценка на миокарда	Крадиопулмонален тест с натоварване ЕКГ
бъбреци	Анализ на урина Изследване на ренална функция Тъканна биопсия		Анализ на урина Изследване на ренална функция
Периферна нервна система		. Биопсия ако е невропатия	
Централна нервна система			MRI на мозъка
Кожа			Негативен туберкулинов кожен тест на БЦЖ ваксинирани пациенти биопсия за лупус
Общо/други			.FDG-PET CT

Таблица 8.7.2. Симптоми, свързани с различно системно засягане при грануломатоза с полиангитит (GPA), еозинofilна грануломатоза с полиангитит (EGPA) и саркоидоза.

	GPA	EGPA	Саркоид
Ухо	<ul style="list-style-type: none"> . Оталгия, оторея, проводна и сензонеурална загуба на слуха . Световъртеж . Шум в ушите . Хроничен среден отит Външен отит 	<ul style="list-style-type: none"> . Оталгия, оторея, проводна и сензонеурална загуба на слуха . Серозен среден отит, мастоидит, фасциална нервна парализа 	<ul style="list-style-type: none"> . Проводна и сензонеурална загуба на слуха . Вестибуларна дисфункция . Фасциална нервна парализа
Нос и гърло	<ul style="list-style-type: none"> Назална обструкция Крусти Кървене Ринорея Фасциална болка Загуба на обоняние . Риносинусит Септална перфорация Външна 'седалищна' деформация на дорзума . Адхезии 	<ul style="list-style-type: none"> . Назална обструкция(95%) . Крусти (75%) . Кървене (60%) . Ринорея(95%) . Фасциална болка , загуба на обоняние (90%) . Кихане (80%) . Септална перфорация (рядко) . CRSsNP (70%), CRSwNP (54%) . Алергичен ринит (43%) 	<ul style="list-style-type: none"> . Назална обструкция (90%) . Крусти (66%) . Кръвотечение(40%) . Фасциална болка (25%) . Анозмия (70%) . Септална перфорация 'Ягодова кожа' назални мукузни възли . Назални кости–рефракция и меко тъканна инфилтрация, адхезии
Уста	<ul style="list-style-type: none"> Орални улцерации Гингивит Фистула Краниална нервна парализа 		
Ларинкс	<ul style="list-style-type: none"> . Дрезгавост, стридор . Парализа на гласовата гънка . Субглотична и трахеална стеноза 		<ul style="list-style-type: none"> . Дрезгавост, стридор . Супраглотична грануломи и стеноза . Парализа на гласовата гънка
Долни дихателни пътища	<ul style="list-style-type: none"> . Диспнея, плеврална болка, хемоптиза . Белодробни инфилтрати, възли, абспеси или кръвоизлив 	<ul style="list-style-type: none"> . Астма (~100%) . Белодробни инфилтрати, възли, бронхоектезии, задебеляване на бронхиална стена 	<ul style="list-style-type: none"> . Диспнея, кашлица, болки в гърдите, хрип (50-95%) .Хемоптиза (рядко) . Белодробни инфилтрати . Хилусна лимфаденопатия (+ треска, полиартралгия = синдром на Лофгрэн, главно скандинавци)
Очи	<ul style="list-style-type: none"> . Екзофталм, болка, загуба на зрението, епифора . Склерит, еписклерит, ретинит, ретро-орбитален гранулом 	Рядко	<ul style="list-style-type: none"> . Епифора, червено, болезнено око, фотофобия, сухо око, загуба на зрението Преден и заден увеит, иридоциклит, кератококонктивит, склерални плаки . Лакримално уголемяване

Сърце	. Аретмия . Перикарден излив . Инфаркт, миокардит	. Васкулитен Миокардит (23- 45%) . Перикардит . Миокарден инфаркт	. Сърдечна недостатъчност и камерна аретмия-сърдечен блок, внезапна смърт
Бъбреци	. Гломерулонефрит . Бъбречно увреждане . Бъбречна недостатъчност	. Гломерулонефрит . Бъбречно увреждане . Бъбречна недостатъчност	
Гастроинтестинално	. Диария . Кървене	. Коремна болка, гадене, повръщане, диария, хеметемеза, мелена . Тънкочревна перфорация	
Периферна нервна система	. Сензорна и моторна полиневропатия . Мононеврит (10-50%)	. Сензорна и моторна полиневропатия (50-70%) . Мононеврит особено n. peroneus	. Полиневрит . Периферен мононеврит . Миелопатии
Централна нервна система	. Цнс лезии . Менингит . Менингиален васкулит	. Вътречерепен абсцес . Краниални невропатии	. Лимфоцитен Менингит . Краниални невропатии . Хипоталамусна/питуитарна дисфункция (рядко)
Кожа	. Пурпура . Субкутанны възли . Некървящи улцерации (40-50%)	. Пурпура . Субкутанны възли . незарастващи улцерации (40-50%)	. Виолетен обрив . Еритема нодоза . Лупус . Макулопапуларни плаки (рядко)
Мускулоскелет	. Арталгия . Миалгия	. Арталгия . Миалгия	. Арталгия . Миалгия . Дактилит
Общо/други	. Треска . Загуба на телло . Умора . Нощни изпотяване	. Треска . Загуба на телло . Умора	. Треска . Загуба на телло . Умора(45%) . Периферна лимфаденопатия . Паротит(Heerfordt синдром) . Хепатоспленомегалия

Изследвания

Няма дефинитивен тест за саркоид, друг от положителна биопсия, обикновено ендобронхиална или от кожа, малки слюнчени жлези или лимфни възли. Класическият външен вид представлява гранулом, който не се вписва, съставен от централна зона от плътно опакован епителиоид, гигантски клетки, CD4 + Т клетки, заобиколени от периферията на CD8 + Т и В лимфоцити и фибробласти. Специалните белези трябва да са отрицателни за микобактериите и гъбичките. Биопсията на носната лигавица е важна, ако тя изглежда макроскопски ненормална, тъй като мнозинството ще бъде положително (91%), докато ако изглежда нормално, биопсията обикновено е отрицателна (92%). Кръвните изследвания могат да включват повишени нива на серум и калций в урината, повишена алкална фосфатаза и повишен серумен ангиотензин конвертиращ ензим (SACE), но нито един не е диагностичен

(чувствителност 60%; специфичност 70%). Други тестове могат да включват изследвания за белодробна и кардиопулмонална функция, изследвания на перфузия, бронхо-алвеоларен лаваж и ЕКГ.

Образно изследване: КТ сканиране на носа и синусите често показва неспецифична генерализирана засенчване, подобна на тази, наблюдавана при хроничен риносинусит. Това може да се дължи на активен грануломатозен процес или фиброза, след като състоянието е регресирало и / или неспецифично възпаление или инфекция. Освен това може да се види турбината или септалната нодуларност (21%), остеонеогенезата (15%) и костната ерозия (8%). Костната ерозия в синусите може дори да предозира злокачествено заболяване. Носните кости могат да покажат разреждане или пунктуация на остеолиза, подобна на тази, наблюдавана в метакарпалите или метатарзалите. При КТ сканиране на синусите на 39 пациенти с биопсично доказан саркоид средният резултат на Лунд-Макей е бил умерен 6,2, но нодуларното задебеляване на лигавицата трябва да подсказва диагнозата. ЯМР на синусите може също да покаже аномалии, съответстващи на промените в КТ, както сканирането на галий и позитронно-емисионната томография. Слезните жлези могат да бъдат увеличени двустранно. Рентгенографията на гръдния кош и КТ на белите дробове могат да покажат множество възли или нодуларна инфилтрация, но понякога те могат да бъдат единични или едностранни с диаметър 1-5 cm. Перфузионните сканирания на Галий могат да демонстрират повишено поемане в саркоидния гранулом, но имат ниска чувствителност и специфичност. ЯМР на мозъка може да покаже грануломатозно засягане на базалните менинги. FDG-PET се използва за проследяване на реакцията в тежки случаи. Саркоидът е поставен в зависимост от белодробно засягане:

0: Образно нормален гръдния кош

I: Двустранна хилусна лимфаденопатия, нормални белодробни полета

II: Двустранна хилусна лимфаденопатия и инфилтрати

III: Само Инфилтрати IV: Фиброза

Диференциална диагноза: Диференциалната диагноза между други грануломатозни заболявания като сифилис, туберкулоза, риносклерома, GPA и EGPA, както и берилиоза, проказа, гъбична болест, котешка треска, редица лимфоми и дифузна грануломатозна болест при общ вариабилен имунен дефицит. Повишен серумен ангиотензин-конвертиращ ензим сочи за саркоид, но може да се повиши при други състояния като туберкулоза, лимфом, проказа и болест на Гоше.

8.7.4.5. Лечението:

Саркоидозата може да представи широк спектър от дисциплини, включително УНГ, така че при други васкулитни / грануломатозни заболявания, той изисква нисък праг на съмнение за поставяне на диагнозата и се управлява най-добре в мултидисциплинарна среда. В много случаи, особено болест от етап 1, болестта претърпява спонтанна ремисия в рамките на две години без специфично лечение. Около 75% могат да бъдат третирани симптоматично

с НСПВС. При пациенти със стадий 2, 65% спонтанно регресират, пациенти в трети стадий с просто белодробно заболяване имат 30% шанс за ремисия и 18% смъртност, докато 85% от тези с еритема нодозум и остър артрит ремитират спонтанно. Онези с по-напреднала болест, за които свидетелстват повишените SACE или извънбелодробно засягане, обикновено изискват лечение и около 50% могат да получат рецидив, като 1 на 10 развива сериозна инвалидност. Тежко сърдечно или белодробно засягане може да доведе до смърт в някои случаи и бе направена трансплантация на белите дробове, въпреки че до две трети развиват рецидив в алотрансплантата. Белодробната функция трябва да се следи на всеки 6-12 месеца.

Системно: Основата на лечението, когато се налага, остават пероралните кортикостероиди. Използват се за белодробна болест на II и III стадий и за извънбелодробно засягане на критични органи. Хидроксихлорохин/хлорохин се използват за кожни и костни лезии и неврологичен саркоид, както и за остро и поддържащо лечение на гръдния кош. Те обаче могат да причинят токсичност на ретината. Стероидосъхраняващите цитотоксични агенти като Метотрексат (седмично), Циклофосфамид и Азатиоприн могат да се използват като алтернативи или в допълнение към системните стероиди. TNF-алфа антагонисти като Инфликсимаб и Талидомид са използвани при рефрактерно заболяване, по-специално за кожна, офталмологична, чернодробна и невросаркоидоза.

Назално: Назалните симптоми могат да бъдат подобрили чрез системното лечение. Освен това обикновено се препоръчват стандартни лечебни процедури с физиологични или алкални промивки, кортикостероидни спрейове или капки и мазила като 25% капки глюкоза и глицерин, меден мехлем или воден гел, заедно с редовно отстраняване на коричките (ниво IV). Хирургията има много ограничена роля, ограничена до биопсия, от време на време дебулиране на грануломатозни маси и свързана с тях хипертрофия на долния конхи и ендоскопска хирургия на синусите, за да се изяснят КТ промените и евентуално да се намали нуждата от системни стероиди. Не се препоръчва хирургия на септума, особено ако болестта е активна като перфорация може да бъде резултат от процедурата. Назалната реконструкция и възстановяване също са описани анекдотично за персистиращ лупус пернио.

Основни точки | Какво ново след EPOS 2012

1. Трябва да се поддържа нисък праг на съмнение за асоцииран с ANCA васкулит (грануломатоза с полиангит (GPA), еозинофилна грануломатоза с полиангит (EGPA)) и саркоидоза, всички от които могат да засегнат горните дихателни пътища и да присъстват с изявен хроничен риносинусит.

2. ANCA тестът се превърна в основата на диагнозата при васкулит, но липсва чувствителност при ограничени форми на GPA (c-ANCA) и EGPA (p-ANCA).

3. Злоупотребата с кокаин може да доведе до разрушителен процес по средна линия, който имитира GPA.

4. При GPA и EGPA системното лечение с имunosупресия се замества в

много случаи с Ритуксимаб и други моноклонални антитела.

5. Саркоидозата е хронично многосистемно възпалително заболяване с неизвестна етиология, характеризиращо се с неказеиращ гранулом.

6. Няма окончателен тест за саркоид, освен положителна биопсия.

7. Системните стероиди остават основата на лечението при саркоидоза, въпреки че се използват хидроксихлорохин, съхраняващи стероиди цитотоксични агенти като метотрексат и TNF-алфа антагонисти като Инфликсимаб.

8. При всички тези състояния, локалното лечение включва промивки на носа, локални стероиди и лубриканти.

9. Участие на пациента, предвиждане, точна медицина и изпълнение

9.1 Участие на пациента в ХРС:

Участието на пациента в лечението на ХРС може да се отнесе до индивидуално участие в проект и/или дискусия за лечебен план, или участие на втори етап след консервативно или оперативно лечение. Има ограничена информация на влиянието на участието на пациента върху резултатите от лечението на ХРС.

Освен това участието на пациента е признато като ключов компонент в развитието на изследвания и клинични насоки с важен извод за тяхната изпълнимост. За оптимално изпълнение на клиничните насоки трябва да бъдат включени всички заинтересовани страни, включително пациентите от самото начало, като препоръките трябва да съответстват и да отговарят на нуждите на пациентите. Включването на пациентите в изготвянето на препоръките е важно, защото цени мнението им и ще доведе до развитието на препоръки осляящи се на неговото мнение. Следователно Agree II Instrument изисква лицата изготвящи препоръките да се базират на гледните точки на засегнатата популация <https://www.agreetrust.org/agree-ii/>.

Има ограничени проучвания по отношение на влиянието за проучването на заболяването с участието на пациента в лечението на ХРС. В тази глава обсъждаме данните от индивидуалните пациентски участия.

9.1.1. Обхват на пациентско участие:

Участието на пациента във вземането на решение в терапевтичния план е един от четирите кардинални принципа на Прецизната медицина, които са довели до добро придържане към лечението, високо пациентско удовлетворение и/или намаление на разходите. Опити да се изучи влиянието на пациента по отношение на лечението на ХРС не са показали значими ползи. В реалния живот участието на пациента изисква усилие толкова голямо, колкото и на лекаря. От своя страна лекарят трябва да положи усилие, за да образува пациента за природата на заболяването и различните терапевтични възможности, включващи възможен успех и неуспех на лечението и готовността на пациента да участва в процеса на вземане на решение на всяко терапевтично и оперативно лечение на ХРС.

Участието на пациента в плана на лечението на ХРС също е важно за постигането на оптимални резултати, но са необходими още проучвания. Текущата стратегия за пациенти с ХРС след започване на лечение зависи от регионалните системи на здравеопазване, лекуващите лекари и от готовността и способността на пациента да следва поставения план. Скорошна мобилна здравна инициатива за образование на пациенти с ХРС, за използване на правилно лечение и лечебни възможности, е изпълнена с успех в определени райони на Европа. Докато това позволява по-дейно проследяване на пациентите и дистанционно мониториране на симптомите от лекарите, влиянието на електронното здравеопазване за изхода ХРС все още се нуждае да бъде доказано.

9.1.2. Какво е важно за пациентите в грижата за синусите?

Въпреки, че има нарастване в осведомеността от нуждата за ангажираност на пациента в грижата за собственото си заболяване, има много малко проучвания излагащи оценки какви въпроси са най-важни за пациентите с риносинусит и кои би трябвало да бъдат изложени по време на консултация. В предишни проучвания за алергичния ринит се доказва, че повече от половината от пациентите нямат точно определено мнение по отношение на препоръчаното лечение, но другата половина имат, което е важно да бъде споменато.

Vennic et al. предприели структурирани интервюта с 25 пациента с ХРС и използват тематични анализи да идентифицират ключови точки.

- Разпознавайки влиянието на болестта (тежестта на симптомите и влиянието им върху работата и социалната активност)
- Търсейки решение с лечението (самоуправление, включвайки диетични промени и допълнителна терапия, загриженост относно потенциални странични ефекти)
- Оперативно лечение (ролята на операцията включващо препоръка по отношение на оптималното време за интервенция, нейната цел и очаквания резултат)

Пациентите в това проучване също са загрижени относно някои от техните опити с различни здравни взаимодействия, някои доктори не успяват да разпознаят влиянието, което може да има заболяването на синусите върху пациента, невъзможността да се поеме холистичен подход за заболяванията на горните и долните дихателни пътища, недостатъчното време за пълен отговор на поставените въпроси и дългите интервали между прегледите. Alanin et al. предприели качествен анализ на пациентски отзиви направени в Samter's Society Group с разрешение на членовете. Това е затворена група формирана от Samter's Society за пациенти с NERD (nonerosive reflux disease). Подобни теми бяха идентифицирани, включително влиянието на болест, която е трудно разбираема от социалното обкръжение на пациента водеща до социална изолация. Пациентите са окуражавани да обследват различни промени в диетата, които могат да помогнат в лечението на заболяването, както

и да се запознаят и с останалите възможности за менажирането му. Във времето, когато се откриват нови лечения, пациентите са окуражени да споделят опит преди да вземат решение относно приема на ново лекарство, но също и да споделят притесненията си от възникването на потенциални неизвестни нежелани ефекти. Липсата на осведоменост между лекарите е често срещан проблем. Конфликтът между различните здравни специалисти представлява значим проблем, като пациентите описват “война” между хирурзи, алерголози и пулмолози по отношение на лечение на заболяването, което подчертава нуждата за мулти-дисциплинарен подход за лечението на заболяванията на горни и долни дихателни пътища.

9.1.3. Пациентско съгласие:

Интраназалните кортикостероидни форми са първа линия на лечение на почти всички подгрупи на ХРС. Въпреки това проучване открива че само един от пет пациента с ХРС, идентифицирани в административна база данни, използвали интраназални кортикостероиди в предходната календарна година, (средно 2.4 флакона за година), при препоръчителна доза един флакон за 4-8 седмици. Следователно, има ясни доказателства, които показват неуспеха на лечението с интраназални кортикостероиди и използването им в ниски дози. Това може да доведе до по-ниска утилизация, липса на връзка с пациента необходима за по-нататъшната употреба и загриженост за разбирането на цената или потенциалните странични реакции.

Guo et al. открил, че само 42.3 % от пациентите подложили се за първи път на хирургично лечение (ендоскопска синус хирургия) следвали постоперативните препоръки, докато 89.9% от претърпели многократни ревизии следвали препоръчания следоперативен режим на лечение. Yoo et al. също откриват връзка с постоперативното насищане да се отразява по-добре при тези подложени на ревизия, но подчертава, че езиковата бариера може да допринесе за слаба връзка.

Да се подобри връзката е важно да се обясни целта в процеса на употреба и поддържащо лечение, за да контролира и редуцира нуждата от повтаряща се интервенция. Информацията за безопасността на лечението и инструкции за употребата трябва да бъдат предоставени на всички необходими езици. Скорошни инициативи правят опити за по-добро образование на пациентите на всички хронични състояния надявайки се това да доведе до по-добра връзка и резултати. Може да се спекулира, че пациент, който е добре осведомен за заболяването си, с правилната употреба на медикаменти, за опциите за лечение и алтернативите и очакваните резултати от лечението, може да има по-добър резултат от неосведомен пациент. Може да се очаква, че пациенти, които са запознати с трудния контрол на заболяването независимо от проведеното консервативно или оперативно лечение, са по-склонни в спазването на терапията и избягването на рискови фактори за екзацербацията му, като пушенето и професионални вредности. Използването на дигитални платформи за напомняне показва ползи за кратък период.

Активното включване на пациентите по отношение на изготвянето на собствен план на лечението и менажирането на заболяването показва значимо подобрене в контрола и удовлетвореността при лечението на астма, намалявай острите екзацербации и подобрявайки симптомите и качеството на живот. Naayan et al. са разработили подобен план за менажиране на ХРС, което включва различни точки с цел подсещане кога пациента е необходимо да промени терапията си или да потърси медицинска помощ.

9.1.4 Очакван контрол:

Докато лекарите са запознати и разбират природата на хроничните заболявания на синусите е важно това знание да се споделя с пациента. Целта на лечението е да постигне адекватен контрол на симптомите с възможно по-малка нужда от интервенции. За много това ще включва употребата на интраназални медикаменти, а в някои и многократна нужда от системни медикаменти или оперативна интервенция. Някои пациенти остават недобре контролирани, въпреки получения оптимум от текущи грижи. Излекуване на фона на липса на симптоматика при продължаващо лечение е необичайно с изключение на случаите, когато причината на заболяването е лечима, като например одонтогенен произход на същото.

Пациентските защитни организации и онлайн ресурси могат да бъдат ценни за пациентите получавайки допълнителна информация по време на консултация. Споделянето на информация между пациентите може да помогне, да намали неудовлетвореността свързана с ограниченията по отношение на лечението на заболяването, както и да помогне в комплексния път на пациента в системите на здравеопазването.

Пациентите често търсят разнообразни източници на информация. Полезни указателни знаци и надеждни източници могат да бъдат намерени в сайта на EUFOREA с писмени и видео съвети, като осигурява на пациентите достоверна информация.

9.2. Какво значение има EPOS2020 за пациентите?

Последващия раздел е изготвен от пациенти включени в разработването на EPOS2020 препоръките с цел да разясни на пациентите какво представляват самите препоръки.

В: Какво представлява EPOS?

EPOS представлява европейски доклад за риносинуита покриващ диагностиката и лечението на острия и хроничния риносинусит в болничната и доболничната медицинска помощ.

В: Какво представляват EPOS2020 препоръките?

Препоръките представляват обобщение на най-актуалната информация за лечението и диагностиката на риносинуита и носната полипоза.

Първите EPOS препоръки са разработени през 2005 г. и се осъвременявани през 2007 г., 2012 г. и 2020 г. В разработката на препоръките са взели участие водещи специалисти в областта с помощта на пациенти, като са об-

общили информация обхващаща периода от 1960 г. до наши дни, наблягайки на най-значимите точки.

В: Защо са необходими препоръките?

Разработката на препоръките осигурява достъп до възможно най-пълната информация за диагностиката и лечението на риносинуита, достъпна за всички, които имат интерес.

В: С каква цел са разработени EPOS2020 препоръките?

С оглед осигуряване на най-актуална информация за диагностика и лечение на риносинуита базирана на съвременни проучвания.

- Дава информация на здравните работници за най-добрите методи за диагностика и лечение на пациенти в болничната и доболничната помощ.

- Да вдъхновява изследователите към по-задълбочено изучаване на острия и хроничен риносинусит.

- Да подкрепя утилизацията на стандартни дефиниции и измервания в диагностиката на заболяването.

- Да намали безразборното антибиотично лечение.

В: Кой ще се ползва от EPOS2020 препоръките?

Множество разнообразни групи от хора, от медицински специалисти до парламентарни членове. EPOS2020 препоръките ще предоставят подробна информация на множество разнородни групи хора включително и на световните фармацевтични агенции (EMA, FDA) и научни дружества основно в помощ на разграничаване на терминологията, дефинициите и класификациите на заболяването в помощ на клиничните проучвания. Най-важното, ще бъде използвано от лекарите с оглед диагностиката и лечението на пациентите със синусити, базирани на медицина на доказателствата.

В: Кои заболявания покриват EPOS2020 препоръките?

Освен риносинусити и носна полипоза, множество заболявания на горните дихателни пътища. Препоръките са валидни за деца и възрастни пациенти с остър риносинусит с вирусна или бактериална генеза; хроничен риносинусит със и без носна полипоза; алергичен ринит, астма, бронхиектазна болест, ХОББ, включително и редки заболявания, като първична цилиарна дискинезия, кистозна фиброза, васкулити и автоимунни заболявания. Препоръките ще включват и пациенти със следните оплаквания: главоболие, нарушения на съня, нарушения в обонянието и одонтогенни заболявания, които могат да бъдат ключови симптоми в диагностиката на риносинусити.

В: Кой изработва препоръките?

Международна група от експерти, които са водещи специалисти в диагностиката и лечението на носната полипоза от следните специалности: УНГ, Алергология, Фармация, Микробиология, ОПЛ, Педиатрия, Пулмология, Неврология.

В изработването участват включително и пациенти. Препоръките се раз-

работват и с помощта на Европейското ринологично дружество и Академията по алергология и клинична имунология.

В: Само за Европа ли са приложими препоръките?
Не, EPOS2020 са приложими за цял свят.

В: Необходимо ли е медицинските специалисти да се позовават на препоръките?

EPOS2020 препоръките предоставят най-съвременната информация, от която един медицински специалист може да се възползва, с оглед диагностиката и лечението на описаните заболявания, но не е задължен да ги изпълнява.

В: Откъде пациентите могат да получат повече информация за алергии и заболявания на горните дихателни пътища?

Повече информация пациентите могат да получат повече информация на сайта: www.euforea.eu/patient-platform. EUFOREA представлява международна организация работеща в полза на превенцията и намаляване числеността на болните с хронични белодробни заболявания (Астма, Ринит и Риносинусит).

9.3. Превенция

9.3.1. Първична, вторична и третична превенция на хроничен риносинусит:

Превенцията на заболяването може да бъде разделена на три основни секции:

Първичната превенция цели намаляване на разпространението на заболяването чрез редуциране на рисковите фактори.

Вторичната превенция цели намаляване на разпространението на заболяването посредством ранна диагностика и лечение.

Третичната превенция цели да намали влошаване на хроничното заболяване с оглед да съхрани качеството на живот на пациента.

9.3.2. Първична превенция:

ХРС е хетерогенно, полиетиологично заболяване, което включва възпаление, мукоцилиарна дисфункция и промени в микробиома.

9.3.2.1. Рискови фактори:

Някои фактори от околната среда, като тютюнопушене и въглеродни емисии могат да доведат до екзацербация на възпалителния процес. Значението на повечето от тези фактори в превенцията на ХРС е неясно. В предходните препоръки не са събрани достатъчно обединителни данни в подкрепа на връзката между развитието на ХРС и трайната експозиция на посочените рискови фактори. Но, Gao et al., в скорошно проучване откриват значима връзка между посочените рискови фактори и развитието на ХРС, по-специ-

ално експозицията на различни газове, дим и пушек. Нох et al. откриват, че системната експозиция на рискови субстанции откриват, че системното излагане на вредни газове, е както рисков фактор за развитие на заболяването, така и рисков фактор за последващото екстремно трудно менажиране на вече развито заболяване, с тенденция към провеждането на повторни хирургични намеси. Някои проучвания са насочени към специфични групи пациенти, като фермери и работници в текстилната индустрия, където се наблюдава висока честота на ХРС с носна полипоза. Същото важи за пожарникарите взели участие в спасителните операции по време на атентатите от 9/11 на Световния търговски център.

Wolf е намерил връзка между ХРС и качеството на въздуха в Кьолн, по същия начин открил различия в разпространението в селски и градски райони в Южна Корея, нито в Нидерландия. Открита е слаба корелация в американски проучвания, където подобрението на качеството на въздуха беше свързано с намалението на сенната хрема и риносинуита. Много скорошни проучвания показаха здрава връзка; Park et al. открива линейна връзка с нивата на определени замърсители във въздуха и ХРС, въпреки че проучването включва с доказано УНГ-заболяване и не включва контролна група. Mady et al. открили връзка между експозицията на въздушни замърсители и тежест на заболяването при пациенти с ХРС, но отново не е включена контролна група.

Расте наличието на доказателства, въпреки че ясна причина не може да бъде установена и си струва да се разгледат факторите на външната и работна среда. Няма ясни и точни доказателства по отношение на безопасните нива на експозиция или взимането на превантивни мерки за рисковите групи. Световните мерки за борба със замърсяването на въздуха не са обект на този документ, но трябва се превърнат в приоритет, а ефектите от глобалното затопляне да бъдат строго следени. Доказано е, че цигарения дим намалява мукоцилиарния клиърънс и е рисков фактор за развитие или екзацербация на рисковите групи с ХРС.

Има ясни доказателства за активните и пасивните пушачи и връзката с развитието на ХРС. GA2LEN проследява над 50000 пациента из цяла Европа и открива строга корелация между ХРС и пушачите спрямо непушачите. 13 проучвания до 2018г. доказват значим превес на заболяването сред пушачи, като в 3 от тях има връзка между дозата, тоест 1.5% по-голяма вероятност за развитие на заболяването с всяка година на употреба на цигари. Пасивните пушачи, били те деца или възрастни също показват значим превес на заболяването. Нужно е да се взимат нужните мерки за намаляване на тютюнопушенето.

9.3.2.2. Алергия:

Въпреки, че няма ясни доказателства алергията да води до ХРС е установено, че едема на носната лигавица при алергичен ринит може да наруши вентилацията посредством задръжката на секрет и инфектирането му.

От друга страна няма статистическа разлика за развитието на заболяване-

то при пациенти с доказана алергия от КАП и здрави контроли.

От общо 18 публикации оценяващи връзката между алергията и алергичния риносинусит без носна полипоза 10 доказват връзка, в 7 няма такава и в 1 е показана възможна асоциация между двете заболявания. 9 научни публикации в последствие търсят връзката между алергия и развитието на риносинусит с носна полипоза, като 4 откриват такава, а 5 не.

Скорошно проучване проследява голяма група от раждането с тестване за алергии на 9 месеца и 6 години. Между пациентите, които развиват ХРС се определят три фенотипа: транзиторен риносинусит в детска възраст, ранен и късен риносинусит.

Пациентите, които развиват риносинусит в по-ранна възраст показват значим превес на алергии и астма в сравнение с другите групи.

За момента няма проучвания, които да откриват връзката между борбата с алергичния ринит и контрола на ХРС, или връзка между развитието на ХРС и доказан алергичен ринит. Така или иначе ранната диагностика и лечение на алергичния ринит показва намаляване на заболяванията на долните дихателни пътища.

Много малко проучвания откриват връзка между ХРС и хранителните алергии. Едно малко проучване доказва, че алергията към мляко може да представлява предразполагащ фактор към развитието на ХРС, въпреки че доказателствата са малко и не може да се гарантира превенция на заболяването след преустановяване приема на същото.

9.3.2.3. Астма:

Има ясни доказателства за връзката между астмата и ХРС, особено с този свързан с носна полипоза. Няколко проучвания доказват, че пациенти с астма са предразположени към развитието на ХРС независимо от възрастта, пола и тютюнопушенето.

Доказана е ясна връзка между наличието на ХРС и следните заболявания: бронхит, пневмония, бронхиектазна болест, като честите екзацербации на тези заболявания водят до по-често развитие на заболяването.

9.3.2.4. Генетични фактори:

Генетични заболявания, като кистичната фиброза и първичната цилиарна дискинезия са асоциирани с развитието на ХРС. До момента са установени над 70 гена асоциирани с развитието на заболяването: гени свързани с йонните канали, имунологични гени, гени свързани с тъканното ремоделиране и свързани с метаболизма на арахидоновата киселина и други. Нептург et al. откриват сигнификантна връзка развитието на заболяването в 7 от общо 53 изследвани гена. Един точно определен ген CDHR3, който е част от катехриновото семейство представено основно в респираторния епител показва значим полиморфизъм и ясна предиспозиция към риновирусни инфекции с последващо развитие на ХРС. Разбира се генетичните фактори не могат да бъдат повлиявани, но намаляването на външните замърсители и идентификацията на гените причинители на ХРС има значимо прогностично значение.

9.3.2.5. Микробни причинители:

Връзката между ОРС и ХРС е слабо проучвана. Tan et al. откриват връзка между ОРС и ОИГДП за развитието на ХРС. Едно малко проучване проследява пациенти с ОРС със следните причинители: *Str. pneumoniae* и *Moraxella cath.*, като доказва, че тези, които развиват хронични симптоми на заболяването вече имат доказани анаеробни причинители. Няма ясно доказателства, че адекватното лечение на ОРС ще превентира развитието на ХРС. Системното използване на антибиотици оказва значим ефект върху микробиома от друга страна. Едно проучване включващо деца лекувани за ХРС сравнява профилактичното използване на бактериален лизат за три месеца и показва значимо редуциране на антибиотичното приложение и назалната обструкция за една година. Доказва се изключително важното значение на естествения микробиом за превенция на ХРС.

Липсва ясна връзка, между развитието на ХРС и социалния статус на населението въпреки превеса на пушачите в по-ниските социални прислойки.

9.3.3. Вторична превенция:

Вторичната превенция на ХРС засяга установяването на заболяването в ранните му етапи и цели да се постигне контрол върху него и неговите симптоми, както и да попречи на бъдещи обостряния. Ранното диагностициране и изборът на оптимално лечение са водещи за вторичната превенция. Разбира се, тя има своето място, когато първичната превенция е била неуспешна. Според последни данни се предполага, че има голяма част от популацията с ХРС, която не получава лечение.

От изследвания върху населението е установено, че ХРС засяга средно 5-15% от общото население в Европа и САЩ за разлика от диагностицираните от лекар ХРС - 2-4%. Не е ясно дали пациентите нямат достъп до медицинска помощ, или сами се справят успешно със симптомите си.

9.3.3.1. Ранно доказване на диагнозата:

Съвременните наръчници като EPOS предоставят на специалистите базирани на доказателствата диагностични и терапевтични алгоритми за ХРС, позовавайки се на симптоми и тежест на протичане. Въпреки това, поставянето на диагноза, основавайки се единствено на симптоми, е вероятно да доведе до хипердиагностициране и понастоящем се изискват находки от ендоскопия или образни изследвания, които да подкрепят диагнозата.

Възможно е диагностичните критерии в бъдеще да бъдат определени като биомаркери за заболяването. Финската програма за алергиите показва ефективността на скрининга за възпалителни заболявания на дихателните пътища. С настоящите финансови ограничения в здравеопазването не е много вероятно подобни схеми да бъдат широко разпространени.

Въпреки това, скринингът при пациенти със симптоми, но и с повишен риск за развитие от вторичен ХРС, като тези със системен васкулит, болести на дихателните пътища, свързани с еозинофили, или аспириин-екзацерирана

респираторна болест (AERD), вероятно би бил от полза.

9.3.3.2. Избор на оптимално лечение (виж също глава 6):

За момента ХРС е разделен на две обширни области: ХРС с или без носни полипи. Въпреки това, клиничните фенотипове не предоставят пълно вникване в подлежащите клетъчни и молекулярни патофизиологични механизми на ХРС.

Последващо диференциране или „ендотипизиране“ по-успешно ще предскаже вероятния естествен курс на заболяването, както и прогнозата в условия на рецидив след операция и рискът от съпътстваща астма, но също така и отговора към различните лечения, включително локалните интраназални кортикостероиди, хирургични интервенции и биологични агенти.

В тази връзка, новаторските биологични лечения могат да бъдат прилагани при пациенти, за които може да се предполага, че ще имат различен негативен отговор, на базата на техните биомаркери, и това да се случи преди да бъдат подложени на неефективни цикли от кортикостероидно и хирургично лечение.

Наръчниците традиционно се опитват да уеднаквят хода на заболяването за всички пациенти. В действителност множеството взаимосвързани пътища изискват да се улесни прецизността в терапията.

9.3.3.3. Оптимизиране на изхода от хирургичните интервенции

Операциите могат да бъдат оптимизирани по две главни направления.

9.3.3.3.1. Планиране на операцията:

След като е поставена диагнозата ХРС, EPOS препоръчва хирургично лечение, когато оптималното медикаментозно лечение не е постигнало подобрение в симптомите след 12 седмици.

Последните доказателства не успяват да докажат пълно предимство на хирургичната намеса пред медикаментозното лечение при първо представяне на заболяването, подкрепяйки ролята на първичното медикаментозно лечение. Въпреки това, след неуспех в терапията, пациенти, които са избрали да продължат с медикаментозното лечение, постигат по-лоши резултати спрямо тези, избрали оперативно лечение.

Освен това отложената оперативна интервенция в условия на персистиращ ХРС след неуспешна медикаментозна терапия се свързва с по-продължителна нужда от използване на здравни услуги постоперативно. Хирургичната интервенция след опит за медикаментозно повлияване може също да доведе до по-добри резултати в петгодишен план.

Подходящите индикации за ФЕСХ към момента са лошо дефинирани и липсата на ясни хирургични показания допринася за голямата географска вариация в хирургичните проценти. Скорошно изследване от Rudmik et al. ясно показва, че ФЕСХ единствено може да бъде показана след като медикаментозното лечение е било неуспешно и пациентите все още имат значими симптоми (SNOT-22 \geq 20) или поне някакви изменения на КАТ. Пред- и постоперативно

перативните резултати по данни на пациента като напр. SNOT-22 могат да бъдат използвани за да се предскаже ползата от операцията и да се открият ранни грешки. Подобреният подбор на пациенти за оперативно лечение ще подобри изхода и ще намали риска от увреда.

9.3.3.3.2. Обхват на операцията:

Има относително малко доказателства, които да насочат хирурзите какъв подход да бъде използван в синус хирургията- дали консервативен, агресивен, или индивидуален. Данни от Великобритания не откриват полза на разширената синус хирургия спрямо обикновената полипектомия по отношение на повлияване на симптомите и само малка полза при процентите на подложили се на ревизия. Въпреки това допълнителната синус хирургия, изпълнявана в повечето случаи, е много консервативна и по - малко от 2% от хирурзите извършват пълните фронтоетмоидектомия и сфеноидотомия. Ефективността на интраназалните стероиди се оказва, че се повишава в постоперативно състояние, предполагайки, че подобреният достъп за топикалната терапия е важен аспект от ползите на оперативното лечение. Освен това еозинофилния ХРС се оказва, че не е свързан с остиомеаталната оклузия и следователно обикновените мерки, насочени към остиомеаталния комплекс не се очаква да бъдат ефективни. Има доказателства, които подкрепят по - разширен достъп, в частност при еозинофилни заболявания или ХРС с НП.

9.3.3.4. Намаляване на рисковете от лечението:

Като общо правило всяко лечение трябва да има ползи, които надвишават рисковете. Когато обмисляме предприемането на медикаментозни или хирургични интервенции, трябва да имаме предвид риска от увреждане на пациента.

Кратките курсове с орални кортикостероиди са широко разпространени, но могат да доведат до безсъние, промени в настроението и гастроинтестинални нарушения. Има оскъдни данни за прага на дозата, която може да изложи пациентите на по-големи усложнения като аваскуларна некроза и остеопороза. Затова повтарящите се курсове трябва да бъдат използвани благоразумно.

На другия полюс, топикалните кортикостероиди са безопасни и страничните ефекти са минимални. Скорошен Cochrane анализ не намира разлика в докладваните странични ефекти между топикални кортикостероиди и плацебо, освен повишение в съобщенията за епистаксис. Освен това, изглежда, че няма клинично значимо въздействие върху очното налягане, глаукомата, прозрачността на лещите или формиране на катаракта.

Използването на удължени курсове от противовъзпалителни антибиотици е необходимо да бъде балансирано с риска от възможните смущения на ГИТ и сериозните странични ефекти - рабдомиолиза и удължен QT, ефекти върху бактериалната резистентност и все още неизвестни последствия върху синусния микробиом.

Проучване на пациенти с ХРС, получаващи макролидни антибиотици, установява краткосрочно повишаване на риска от миокарден инфаркт като по този начин обръща внимание на нуждата от оценка на сърдечните рискови

фактори преди употреба.

В сравнение с медикаментозната терапия има повече данни, докладващи процента на хирургични усложнения. Националният синоназален одит докладва за общ вреден резултат от 6,6 %, повечето от които са свързани с оскъдно кръвене.

Резултатът от големи усложнения в UK (0,4%) е сравнен с резултата от 1,1%, докладвани в мета-анализ отпреди 10 г. на 4691 пациента, които са претърпели ФЕХС в САЩ.

Има противоречиви доказателства, отнасящи се до намаляване на риска от усложнения чрез използване на Image guidance.

9.3.1. Третична превенция:

Третичната превенция цели да намали ефекта на актуалното заболяване или неговите последствия. Това става чрез подпомагане на хората да организират дългосрочно често сложните здравни проблеми и увреждания (напр. ХРС), за да подобри колкото е възможно тяхната способност да функционират, да повиши качеството им на живот и очакваната продължителност на живота.

Прогресиращото лошо контролирано заболяване на ГДП може да е резултат от фактори, свързани с диагнозата - неадекватно лечение, несъдействие или грешки в диагностичния подход за установяване на вторичен ХРС, или може би първоначално погрешно поставена диагноза ХРС (фиг. 9.3.1.).

Фиг. 9.3.1. Фактори на третична превенция при лошо контролиран ХРС

Лошо контролиран ХРС			
Фактори, свързани със заболяването	Фактори, свързани с диагнозата	Фактори, свързани с лечението	Фактори, свързани с пациента
* Екзогенни фактори * Ендогенни фактори * Генетични фактори * Общо заболяване на дихателните пътища	* Неправилна диагноза * Грешка при установяването на придружаващи локални или системни заболявания * Неадекватно поведение спрямо съпътстващи заболявания	* Неадекватно лечение * Неправилно лечение	* Слабо съдействие спрямо лечението * Излагане на дразнителни фактори от околната среда

Скорешно изследване установи, че по-малко от 40% от пациентите с ХРС се счита, че имат недобре контролирано заболяване в рамките на 3-5 години от ФЕХС.

При пациенти с лошо контролирано заболяване трябва да се направи внимателен преглед на настоящото лечение, техника и отговор на медика-

ментите. Разрастването на дигиталното здравеопазване и приложенията за пациенти може да окуражи самоконтрола и да повиши съдействието. Доказателства за въздействието от излагането на тютюнев дим върху качеството на живот при лечение на ХРС е противоречиво, но по-голяма е честотата на ревизии при оперирани, които са пушачи и затова трябва да бъде окуражавано преустановяването на тютюнопушенето. Поведението спрямо пациенти с неподатлив ХРС се основава на разбирането, че става въпрос за хронично състояние, и това „излекуване“, което е възможно при острите бактериални инфекции, като тонзилита например, не могат и не бива да бъдат очаквани. Медиците и специалистите по здравни грижи си поделят грижата по обучението на пациента, за да може той да разбере хроничното, персистиращо поведение на това заболяване, както и правилно да настроят техните очаквания.

Диагнозата е необходимо да бъде повторно потвърдена, особено когато лицевата болка е персистиращ първичен симптом, а системните заболявания следва да бъдат обмисляни и изключвани, когато това е възможно. Състояния като грануломатоза с полиангиит (Wegener) или еозинофилна грануломатоза с полиангиит (Churg-Strauss) могат да се представят като синоназално заболяване и системният характер за болестта да не се изяви в началните стадии. Трябва да се обърне внимание при подлежащ имунен дефицит, особено при анамнеза за придружаващи инфекции на долни дихателни пътища, ушите или кожата. При до 10% от пациентите с ХРС, неотговарящ на лечението, се е установил общ вариабилен имунодефицит (COVID), 20% са понижили IgG, IgA или IgM, а 11 - 67% са имали неадекватен функционален отговор на пневмококовата ваксина.

Въпреки че всички проучвания са проведени от странични институции, е много вероятно да съществуват значителни пристрастия при подбора.

При пациенти с ХРС са установени високи нива на тревожност и депресия, въпреки че те често остават недиагностицирани. Не е ясно дали има причинно следствена връзка. Въпреки това изглежда вероятно съпътстващата депресия да е причина за по-често докладване на симптоми и преувеличаване степента на тежест на симптомите, особено при ХРС с НП. Пациенти с придружаваща депресия докладват за по-лошо качество на живота, свързано със заболяването, както преди, така и след лечение за ХРС. Въпреки че лечението за ХРС намалява депресията, няма доказателства дали лечението на депресията подобрява качеството на живот, свързано с ХРС.

Nayan et al. предприеха систематизиран преглед на диетични варианти, които потенциално биха намалили възпалението при устойчив на лечение ХРС. Те не са открили други изследвания извън тези, направени в популация с N-ERD (. В остър период на инфекция на ГДП пробиотиците са по-добър вариант от плацебо за намаляване броя на преживяните от участниците епизоди, средната продължителност на кризата при възпалението, употребата на антибиотици и отсъствието от училище заради настинка. Това показва, че пробиотиците могат да бъдат от полза в сравнение с плацебо за превенция

на остри инфекции на ГДП. Въпреки това качеството на доказателствата е било ниско. При екстраполация на други хронични възпалителни заболявания има потенциална полза при употреба на пробиотици и диета, осигуряващи здравословен чревен микробиот, но ролята им при ХРС все още не е установена.

Ключови моменти | Какво е новото в сравнение с EPOS 2012

- *Превенцията се разделя на първична, вторична и третична.*
- *Професионалните фактори и тези от околната среда са от повишаващо се значение в първичната превенция и ефектите на глобалното затопляне се следят внимателно.*
 - *Придружаващите заболявания като алергия, астма и ГЕРБ трябва да бъдат взети под внимание.*
 - *Генетичните и микробиологични фактори вероятно ще придобият по-голямо значение.*
 - *Ранното диагностициране и изборът на оптимално лечение са в центъра на вторичната превенция.*
 - *Оптимизирането на медикаментозното лечение, както и обсъждането на планирането и обема на оперативната намеса, могат да подобрят крайните резултати.*
 - *При третичната превенция трябва да се предприеме внимателна оценка на провежданото лечение, техниката и съдействието на пациента към терапията.*
 - *Разрастването в дигиталното здравеопазване и приложенията за пациенти могат да насърчат самостоятелността и да повишат съдействието.*

9.3.2. Превенция на астма:

Има обширна литература, засягаща първичната превенция на астмата с отношение към избягването на алергени, промени в диетата и имунотерапия. Това е извън обхвата на този документ, за да бъде обсъждано тук.

Има малък брой проучвания, използващи голям обем от информация, които предполагат, че ФЕХС при ХРС намалява годишните появи на ново-диагностицирани с астма. При групи без астма при записването, предоперативните появи на астма за били 4,5% при пациенти с алергичен ринит (АР) и 4,2% при пациенти без АР, но са спаднали до 0,4% след ФЕХС. Тези пациенти, които са били оперирани по-късно, са имали по-високи нива на астма в сравнение с тези, които са претърпели операция на по-ранен етап. Пациентите, оперирани в рамките на две години след диагностицирането с ХРС, имат разпространение на астмата в 9% от случаите, сравнено с 22% при пациенти, оперирани 4-5 години след диагнозата. Има риск от объркване и се изискват допълнителни изследвания за да се потвърди дали са верни тези последиствия от хирургията на синусите и да се оцени дали успешната медикаментозната терапия има същия ефект.

Ключови моменти | Какво е новото в сравнение с EPOS 2012

- *Тези пациенти, които се подлагат на операция по-късно, могат да развият в по-голяма степен астма в сравнение с тези, които предприемат операция в по-ранен етап.*

9.3.3. Превенция на завръщане на заболяването:

Пациентите трябва да бъдат насърчавани да продължат употребата на интраназални кортикостероиди след операцията, защото продължителната употреба доказано подобрява следоперативните резултати при всички пациенти с ХРС, а при тези с ХРС с НП намалява риска от завръщане на заболяването⁶. Придържането към предписаната следоперативна терапия намалява до само 42% 12 месеца след операцията според едно проучване, въпреки редовните телефонни контакти. Стратегиите за подобрене на ситуацията като използването на дигиталните технологии най-вероятно ще бъдат от значение в бъдеще. Както е доказано, че мукозната еозинофилия е високо свързана с риск от завръщане на полипите повече в сравнение с основния фенотип на ХРС с НП, така в бъдеще това може да доведе до по-добри индикатори за нуждата от дълга употреба на интраназални кортикостероиди.

Пациентите, които са имали единично обостряне на полипи постоперативно, но са били добре контролирани след това, е установено, че имат значително по-ниска степен на придържане към постоперативните медикаменти, сравнени с тези без завръщане на заболяването.

Това предполага, че обучението на пациента, свързано с нуждата от продължаваща терапия, е важно и може да избегне повтарянето при някои пациенти. От друга страна, при пациенти, които са на продължително лечение, но е установено, че имат по-високи нива на еозинофилия, и имат повторение въпреки добрия къмплайънс на постоперативните грижи, се предполага, че различните стратегии изискват да се постигне контрол на заболяването при тази група.

Промивките с физиологичен разтвор подобряват симптомите следоперативно и може да намалят нуждата от дебридман в носната кухина. Оценката на постоперативния дебридман остава противоречива. Въпреки че системните ревюта показват полза при оценяването на ранните симптоми и ендоскопските появи, няма значимо въздействие върху далечните резултати, а скорошните проучвания и не представят сравнение при самостоятелно използване на обилни промивки с физиологичен разтвор. Стандартната употреба на антибиотици при всички пациенти след ФЕХС не се подкрепя от литературните източници, както и трябва да се има предвид повишаването на бактериалната резистентност, но е приложимо в някои случаи.

Повишава се броя на стентове, освобождаващи медикаменти, и локални превръзки, които могат да подпомогнат ранното оздравяване и възстановяване на мукоцилиарната функция. Скорошна систематична рецензия изучава биоабсорбируеми интраназални устройства, освобождаващи стероиди, и демонстрира подобрене в обективните и субективните резултати след ФЕХС⁶, въпреки че тяхната роля в превенцията на завръщане на заболяването не е

била оценена.

Превенцията на адхезии и стенози потенциално може да намали рискът от ревизия и затова изисква по-задълбочени проучвания. Засега цената може да ограничи широката употреба, въпреки че връзката цена-ефект може да се увеличи от намаляването на постоперативния дебридман.

Малък брой проучвания показват, че продължителното професионално излагане на дразнителни може да повиши рискът от повторение на заболяването. Всички фактори, които се смятат за свързани при подлежаща етиология за ХРС, при всеки отделен пациент трябва да бъдат насочени, накъдето е възможно, за да бъде намален риска от завръщане.

9.3. Превенция на разочарованието на пациента след лечение за ХРС:

За разлика от големия брой проучвания, оценяващи промените в качеството на живот, свързано със здравето, малко проучвания оценяват удовлетворението на пациента с резултата от терапията, а само проследяват оперативните интервенции.

Проучване от 2003г. установява високи нива на цялостно удовлетворение след ФЕХС, като 72% от пациентите са били много доволни.

Ниското ниво на образование и високата тежест на заболяването се установява, че са свързани с по-ниски нива на удовлетвореност.

The UK prospective audit of sinus surgery иска от пациентите да оценят промяната на всички симптоми след операция и установява, че това е силно свързано с промените в техния SNOT-22 . 77% от пациентите оценяват резултатите от хирургията цялостно като добри или отлични. 84% от пациентите представят получената информация, свързана с тяхната операция, като добра или отлична, докато само 58% оценяват информацията за постоперативното лечение като добра или отлична.

Mattos et al. оценяват връзката между подобрието на симптомите на пациента и изпълнението на предоперативните очаквания и постоперативното удовлетворение. Пациентите са били попитани постоперативното подобриение на кои специфични симптоми се е почувствало като важно. 92% отговарят, че това е подобрието на носната обструкция, 77% - носната секреция и 72% - обонянето. 82% от пациентите са били доволни цялостно от операцията, като това е свързано с подобриение на симптомите, най-важни за пациентите, и съответствието на предоперативните очаквания.

Постигането на подобриение, по-голямо от средното, не е предиктор за удовлетворение. 86% от пациентите, които не достигат до MCID, все пак са били удовлетворени от изхода на операцията и 87% биха препоръчали ФЕХС на други.

В подобно проучване Phillips et al. изучава пациенти, които са докладвали цялостно подобриение на техните ХРС свързани симптоми въпреки неуспеха в постигането на промяна в SNOT22.

Те открили, че значителното подобриение в носната област води до доклади от пациенти за цялостно подобриение, но нито една друга област не е

свързана с такова подобрене.

Въпреки че информацията е ограничена, изглежда, че консултацията проведена преди терапия, за да осигури пациента с реалистични очаквания от изхода на лечението, е най-важна, както и че оптимизирането на резултата с внимание към носните симптоми е важно, за да се избегне разочарован пациент.

Набавянето на информация, свързана, както с възможните рискове, така и с ползите от лечението и нуждата от продължаваща грижа, може да е нужно да бъде адаптирано с нивото на образование на пациента.

9.4 Предсказване

9.4.1. Предсказване естествения ход на заболяването:

Няма проучвания, които изследват естествения ход на нелекуван ХРС. Фактът, че заболяването преобладава между 45-54г. и след това спада, предполага, че ремисията е свързана с по-напредналата възраст.

De Corso et al. проследяват пациенти с ХРС с НП чрез ендоскопия и са оценили риска от развитие на носни полипи. Пациентите с еозинофилно възпаление, демонстрирано от назална цитология, е значително по-вероятно да развият полипи в сравнение с тези с неутрофилно възпаление и с контроли с вазомоторен ринит.

Ключови моменти - Какво е новото в сравнение с EPOS 2012

• *Има спешна нужда от изследвания, които да насочат естествения ход на ХРС.*

9.4.2. Предсказване на „успеха“ или симптоматичното подобрене:

Има малко проучвания, предсказващи успеха от медикаментозната терапия, които са описани подробно в глава 6. Мета-анализ оценява факторите, предсказващи успех от нискодозирани макролиди. Пациенти с ХРС с НП постигат по-големи подобрения при симптомните резултати, а по-дългите курсове (24 седмици в сравнение с 8 или 12 седмици) и половин доза (сравнено с много ниска доза) също са били по-ефективни. IgE не е оценяван, но рандомизирано проучване открива, че пациенти с нормално IgE постигат по-добър успех от тези с повишено IgE.

Когато се използва постоперативно, е установено, че отговорилите на терапията имат по-ниски еозинофилни нива в тъкани и серум. Ebbens et al. показват, че пациентите с ХРС, които имат по-високи нива на мукозни еозинофили, е по-малко вероятно да страдат от завръщаща се постоперативно синоназална болест, когато следоперативно са лекувани с назални кортикостероиди, в сравнение с пациенти, които имат ниски нива на мукозни еозинофили.

Пациенти с предоперативен SNOT22, по-малък от 20, не успяват да постигнат средно подобрене по-голямо от MCID. Резултати, по-големи от 30, имат 70-75% шанс да постигнат средно подобрене по-голямо от MCID. Пациентите по средата постигат 45-50% намаление на SNOT22 резултатите.

Smith et al. проследили 119 възрастни с ХРС, за да определят други пре-

доперативни фактори, които да предскажат подобрене при ендоскопия и в качеството на живот.

Пушачи, пациенти с депресия и N-ERD имат най-малко полза в двете отношения, но все пак докладват подобрене в двете области. В отделно проучване се демонстрира, че пациенти, подлежащи на една операция, е вероятно да постигнат значими подобрения в качеството на живот спрямо пациенти, преминали през ревизия.

По-високият приход и по-добрият социално-икономически статус се свързва с подобрене в качеството на живот. Не е ясно дали до това води различният достъп до грижи.

С отношение към обонятелните резултати, Bogdanov et al. демонстрират, че за пациентите със загуба на обоняние отговорът на олфакторната функция към орални кортикостероиди (ОКС) предсказва изхода от операцията. Подобренията след ОКС и оперативно лечение са свързани и пациентът се повлиява от операция, ако е имал подобрене от ОКС.

Това би бил полезен тест, за да се избегне разочарование на пациента след операция, ако хипосмията е била водещ симптом при избора на оперативно лечение.

Ключови моменти - Какво е новото в сравнение с EPOS 2012

- *Когато се предвижда изхода от последваща операция на синуси, проучванията показват, че доперативни симптомни оценки, като SNOT22 са най-добрият предсказател за резултатите.*

- *Първичната хирургия има по-добри резултати от ревизионната хирургия..*

- *Когато загубата на обоняние е главен симптом, отговорът на олфакторната функция към ОКС предсказва изхода от операцията.*

9.4.3. Предвиждане на завръщащо се заболяване:

Оскъден брой изследвания оценяват успеха или провала, последвали подходяща медикаментозна терапия на ХРС. Young et al. проследяват 80 пациента, получаващи лечение със системни стероиди и антибиотици в допълнение към локални стероидни спрейове и промивки с физиологичен разтвор. 53% се провалят в проучването с медикаментозно лечение и са подложени на операция. Относително младата възраст, мъжкият пол, европейският етнос, наличието на астма и позитивни ендоскопски, както и КАТ данни, са фактори, предсказващи нуждата от операция.

Наличието на полипи не е фактор, който да подсказва неуспеха в медикаментозната терапия. Няколко продължителни проучвания докладват за резултатите от ревизионна операция. Hopkins et al. докладват продължителни резултати от мултиинституционално кохортно изследване с 1459 пациента и извършено пет годишно проследяване. 19.1% от пациентите са подлежащи на ревизия (21% ХРС с НП, 16% ХРС без НП).

Пациенти, при които е извършена допълнителна синус хирургия, се установило, че имат по-нисък брой ревизии от тези с обикновена полипектомия при ХРС с НП. Подобрения в SNOT22 са постигнати за пет годишен период.

Smith et al са проследили 58 възрастни пациента, избрали ФЕХС, за период от 10 години. 17% от пациентите (25% с ХРС с НП, 7% с ХРС без НП)

са претърпяли повторна операция. Тези с последваща ревизия са имали значително по-лоши ендоскопски резултати при тяхното първо следоперативно посещение и е било по-вероятно да развият явно възстановяване на полипите за 18 месеца.

Използвайки електронните здравни записи, Smith et al. идентифицира почти 30 000 пациента, които са били проследени средно от 9,7 години. Броят случаи с късна ревизия е 15,9% (29.9% ХРС с НП, 7% ХРС без НП) като пациенти с ХРС с НП е по-вероятно да се нуждаят от многократни ревизии.

Когато се проучват факторите, свързани с повишен риск от рецидив, тези, които имат значение са: женски пол, по-напреднала възраст при първата операция, анамнеза за астма, алергия или носни полипи, като наличието на носна полипоза има най-голямо въздействие.

Подобно на това проучване, Stein et al. са прегледали обемна електронна база данни с 61 000 пациента, подложени на ФЕХС, от които 6,7% са имали и повторна операция. Наличието на носна полипоза и женския пол отново са се оказали предсказващ фактор за ревизия.

Процентът на повторните операции представят неточен брой за завръщащо се заболяване, защото са повлияни от желанието, както на пациента, така и на хирурга за провеждане на ревизия. Затова се подценява процента на рецидивите. DeConde изучава ендоскопско възстановяване при ХРС с НП и откриват, че 38% от пациентите имат отново полипи 12 месеца след операцията, докато 82% имат мукозен едем.

Не всички от тях ще подлежат на ревизия, но ще е от помощ да може да се предвиди кой би развил рецидив, за да се проведе насочено лечение. Няколко проучвания обръщат внимание на ролята на биомаркерите за предсказване на завръщане на болестта.

Систематизиран анализ идентифицира 11 статии, изследващи тъканна еозинофилия. Повече от 55 еозинофила на високо запазено поле имат висока чувствителност (0,87) и висока специфичност (0,97) в предсказването на рецидив на заболяването.

По-нататъшни опити да се избегне нуждата от тъканна биопсия са показали, че кръвните нива на еозинофили могат да бъдат използвани, за да откриват пациенти с еозинофилен ХРС, но имат ниска чувствителност.

Но et al. докладват, че кръвните нива на еозинофили $>0.24 \times 10^9/L$ (чувствителност 71%, специфичност 78%) или еозинофилен коефициент $>4.27\%$ от общия брой бели кръвни клетки (чувствителност 64%, специфичност 89%) могат да бъдат използвани за да предскажат еозинофилен ХРС.

В мултивариантните анализи еозинофилния ХРС е единственият предиктор на повторение на заболяването след контролиране на другите вариабилни и също показва, че периодът без заболяване е по-кратък. Както кръвната, така и тъканната еозинофилия, предсказват лош контрол на заболяването, заедно с по-обширно радиологично заболяване ($LMS \geq 15$).

Някои от другите биомаркери са оценени в светлината на предсказването на повторна поява на заболяването.

Пациенти с ХРС с НП, които са преминали през повторна операция имат значително по-високи нива на IgE в полипните тъкани, докато незавърналите се пациенти за ревизия имат смесена матрица от цитокини с по-високи нива

на IFN-gamma

При друго проучване нивата на CST2, PaPP-A и периостин в мукуса са били значително понижени след операцията, но са се повишили постоперативно при пациенти, които са стигнали до повторна операция.

Ограниченията на много от тези проучвания представляват изборът на малък брой маркери, както и се допуска грешка като се включват общодостъпни маркери като кръвна или тъканна еозинофилия по регресивен модел, за да се допусне сравняване на предсказващи стойности.

Това проучване също доказва, че повишаването на нивата на всички маркери е значително свързано с влошаването на SNOT22.

Докато перфектният биомаркер остава неоткрит, кръвните и тъканните нива на еозинофили могат да бъдат измервани с малко допълнителни разходи и да бъдат използвани, за да предсказват риска от рецидив и нуждата от таргетна пост-оперативна грижа.

Последващото оценяване на симптомите, използващо SNOT 22, може да позволи дистанционно наблюдение на пациентите, ако не е възможно директно такова.

Ключови моменти - Какво е новото в сравнение с EPOS2012

- *Предсказването на рецидив включва много фактори като възраст, пол, етнос, съпътстващи заболявания и продължителност на заболяването.*
- *Кръвните и тъканните нива на еозинофили могат да бъдат измервани с малко допълнителни разходи и да бъдат използвани, за да предсказват риска от рецидив и нуждата от таргетна пост-оперативна грижа.*

9.5. Прецизна медицина:

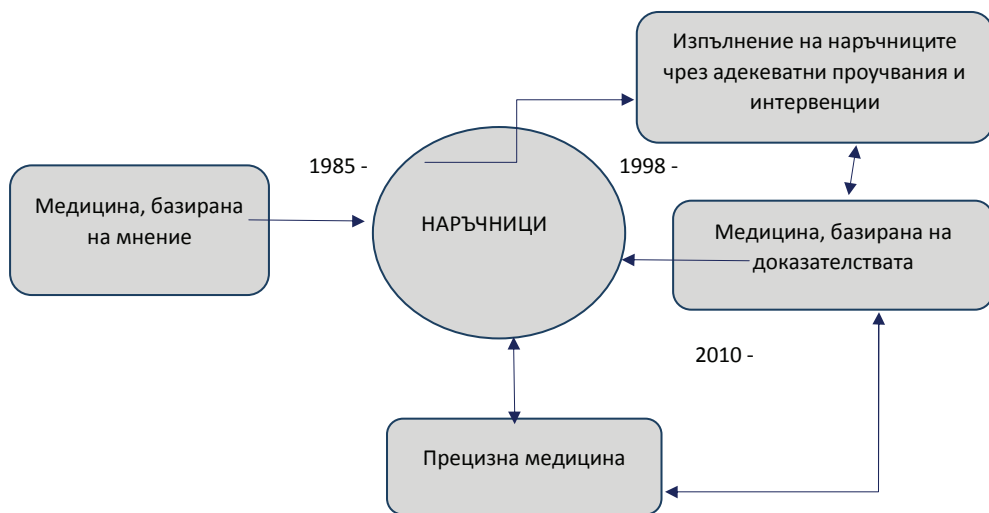
През 2015 г. президентът Обама стартира в САЩ инициатива за прецизна медицина: „Предоставяйки правилното лечение в точния момент, всеки път до точния пациент“. Прецизната медицина (ПМ) е спешният достъп до лечение и превенция, насочени към нуждите на отделния пациент, вземайки предвид разликите в околната среда, начина на живот и гените на всеки човек.

ПМ представлява нов подход в медицината, обхващащ четири ключови момента: персонализирана грижа, основана на молекулярно, имунологично и функционално ендотипизиране на заболяването, с участие на пациента в процеса на взимане на решение за терапевтични действия, както и взимането на предвид предиктивните и превентивни аспекти на лечението.

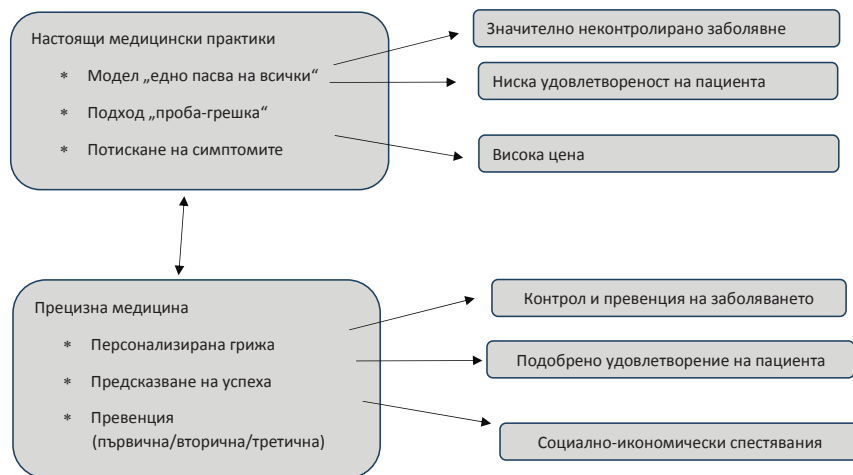
Големите научни и икономически предизвикателства при заболяванията на дихателните пътища могат да бъдат насочени към обещаващите възможности на ПМ, подкрепени от клинични проучвания и доказателства, които указват тяхната употреба.

Премина се от медицина, базирана на доказателствата - съвестната, категорична и разумна употреба на най-доброто ново доказателство, към взимането на решение относно грижите за индивидуалния пациент, „което все още остава основата на нашата клинична практика“ (фиг. 9.5.1. и 9.5.2.).

Фиг. 9.5.1. Исторически подходи за грижа.



Фиг. 9.5.2. Настоящите медицински практики срещу прецизната медицина



На базата на познанието за механизмите на заболяването ПМ комбинира диагнозата и лечението, за да избере най-добро поведение.

Прецизното ендотипизиране на пациентите, използвайки нови методи като протеомика, метаболомика, геномика, разнообразни клетъчни анализи, биобанки и дори мобилни здравни технологии, позволява определянето на терапевтични стратегии с предиктивни, превантивни и персонализиранни аспекти. ПМ вече премина през собствената си еволюция от персонализирана медицина към прецизна медицина и сега 4П медицина.

Четири П полагат основите на прецизната медицина (фиг. 9.5.3.).

- Персонализираната грижа е медицинска практика, която предполага персонализиране на здравните услуги - с медицински решения, практики и/или продукти, съобразени с индивидуалния пациент.

- Предсказването на естествения ход на заболяването и успешното лечение позволяват, както лекаря, така и пациента да вземат решения за определяне на най-успешната терапевтична стратегия.

- Превенцията на заболяването трябва да бъде разделена на първична, вторична и третична.

Превантивните мерки трябва да съветват, за да се избегне началото на заболяването (първична), за да попречи появата на симптоми (вторична), да предпази от възникването на увреждания и инвалидност (третична).

- Участието на пациента в терапевтичния план е много важно за постигането на добра последователност и следователно оптимален ефект от терапията.

ПМ не е нова в другите сфери на медицината, но напоследък все по-често се свързва с респираторни заболявания като алергия, астма, а сега и ХРС.

Това се представя от организации като EUFOREA -Европейския форум за изследвания и обучение при алергии и заболявания на дихателните пътища (www.euforea.eu).

По този начин принципите на ПМ могат да бъдат изпълнени в рамките на съществуващи терапевтични алгоритми за възрастни за ХРС.

Заедно с диагнозата, предсказването на успеха на започнатата терапия, както и съдействието от страна на пациента в решението за терапевтичен план, могат да бъдат изпълнени.

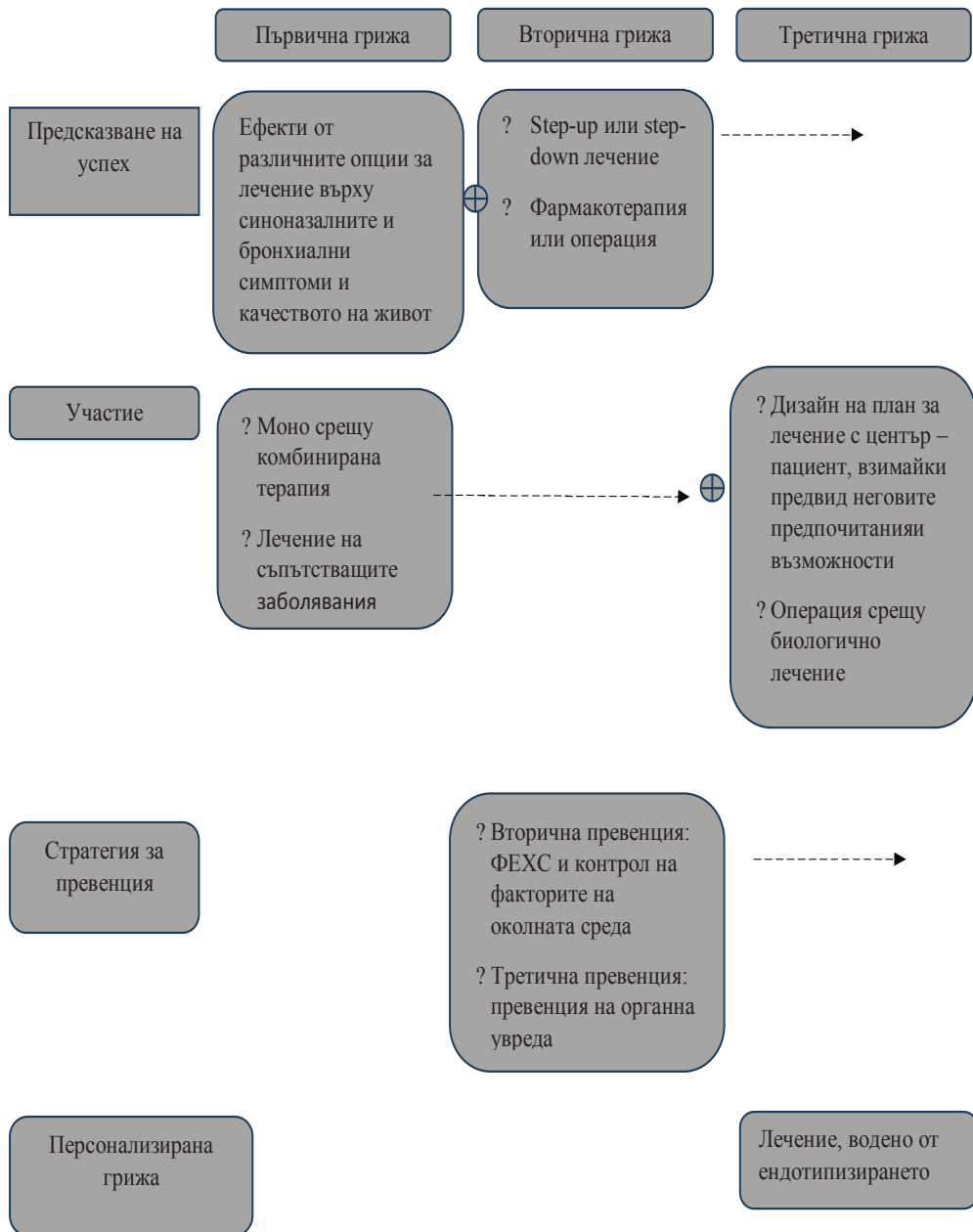
Второто ниво на достъп в идеалния вариант включва стратегии, които да спрат прогресирането на заболяването, в допълнение към предсказването на успеха на терапията, както и участието на пациента при продължителната терапевтична стратегия.

На третото ниво на грижа, лечението, продиктувано от ендотипизирането, което е част от персонализирания подход, трябва да бъде позиционирано, имайки предвид високата цена, финансите и усилията за изпълнение, за молекулярна диагноза и биологично лечение.

ПМ позволява в реално време клиничните решения да бъдат подкрепени с оглед изпълнението на хармонизирани грижи, основани на качествени критерии, и пациентите да бъдат лекувани и проследявани по-прецизно и ефективно, за да съвпаднат техните нужди.

Това събра интердисциплинарни клиницисти, учени и преди всичко пациенти в общото им усилие да се предостави най-ефикасния модел.

Фиг. 9.5.3. Изпълнение на прецизна медицина при ХРС.



9.6. Изпълнение:

Изпълнението на висококачествените наръчници и документи е основно за подобряването на клиничната практика и общественото здраве.

Известно е, че тези клинични наръчници често се пренебрегват, което

може би не е изненада, защото те биват издавани на всевъзможни теми.

Практическият клиничен наръчник може да се определи като „систематично развити твърдения, които да помогнат за взимането на решения за подходящи здравни грижи при специфични клинични условия“. По този начин се намалява дистанцията между изследванията и настоящите действия и се намаляват неподходящите варианти в практиката.

Тяхното развитие и изпълнение имат намерение да организират и да предоставят най-добрите възможни доказателства, за да подкрепят взимането на клинични решения с цел да се подобри качеството на полагани грижи, резултата за пациента и ефективността на разходите..

Критериите и предпоставките за развиващите се наръчници са: често срещано заболяване или често извършвана медицинска процедура, свързани с разходите и последните вариации в практиката.

Те са от особена стойност за заболявания като риносинуита, който има значителен негативен ефект върху качеството на живот, свързано със здравето.

Въпреки това в медицината като цяло е установено, че около 30-40% от пациентите получават лечение, което не е основано на научни доказателства, а 20-25% получават лечение, което или не им е необходимо, или потенциално може да им навреди.

Успешното представяне на наръчниците включва три етапа на развитие, разпространение и изпълнение, а успехът на изпълнението зависи от определянето на бариери и развитието на стратегии за преминаването им.

Няколко анализа обсъждат и категоризират най-важните спънки и подходящите им стратегии, основани на 76 и 69 статии съответно, от които последното е най-скорошния и взискателен систематичен анализ.

Sabana et al. класифицират бариерите за изпълнение в три главни категории: бариери, свързани със знанието на лекаря (напр. липса на осъзнаване и осведоменост), бариери, които повлияват поведението на лекаря (напр. липса на съгласие и осведоменост), и външни бариери (напр. фактори, свързани с пациента, наръчника или околната среда).

Систематичния анализ на Fischer et al. включва статии от много страни, които са генерично- и болестно-специфични, някои покриващи астма, но нито едно не включва ринологични теми.

Те разделят бариерите на фактори, свързани с наръчника, лични фактори и външни фактори, които са обобщени в таблица 9.6.1.

Таблица 9.6.1. Бариери и интервенции при изпълнението на наръчните (адаптирано от Fischer).

Бариери		Интервенции
Фактори, свързани с наръчните		
Достъп до наръчник		Осигуряване на достъп до наръчник Системи, подкрепящи решенията
Лошо изложение		Дизайн и развитие на наръчника Кратки и удобни за потребителя версии на наръчника
Липса на доказателства/правдоподобност на препоръките		Използване на методи от медицина – базирана на доказателствата Оценка на доказателствата в препоръките Чести актуализации
Липса на приложимост		Чувствителност към различията в здравните системи
Организационни ограничения		Стандартизация на процесите и процедурите Връзка с качествения контрол
Липса на ресурси(времеви ограничения, натоварване, подпомагане)		Финансови стимули/компенсации Осигуряване на време за документация и оползотворяване на наръчните
Социални и клинични норми		Локални консенсусни групи
Фактори, свързани с потребителя		
Познания на лекаря	Липса на осведоменост	Повишаване разпространението на наръчника Използване на масовите медии за повишаване на осведомеността Продължително медицинско образование
	Липса на знания	Превръщане на наръчните в достъпни чрез практически инструменти Образование
	Липса на съгласие	Лидери на общественото мнение Участие на заинтересовани страни в наръчника Социално одобрение на наръчника
Нагласи на лекаря	Липса на самоефикасност	Интерактивно обучение/групови тренировки Проверка и обратна връзка за индивидуални постижения
	Липса на умения	Продължително медицинско образование, фокусирано върху уменията
	Липса на култура на учене	Насърчаване на учебните организации
	Липса на мотивация	Мотивационни стратегии, които оползотворяват проверката и обратната връзка Лидери на общественото мнение
Външни фактори		
Организационни ограничения		Стандартизация на процесите и процедурите Развитие на нуждите на наръчника Връзка с качествения контрол
Липса на ресурси(времеви ограничения, натоварване, подпомагане)		Финансови стимули/компенсации Осигуряване на време за документация и оползотворяване на наръчните
Липса на сътрудничество		Подобряване на мултидисциплинарното сътрудничество с други професионалисти, осигуряващи здравни грижи
Социални и клинични норми		Локални консенсусни групи

Обзорният анализ разкрива следните аспекти като централни елементи за успешни стратегии за изпълнението на наръчниците: разпространение, обучение, социално общуване, системи за подкрепа при взимането на решения и издаването на заповеди. Достъпните доказателства показват, че структурираното изпълнение може да подобри придържането към наръчниците.

EPOS е доказана „марка“ с богато наследство от 2005 год. Въпреки това, тъй като са минали 7 години от последното издание, се опитахме да подобрим изпълнението на EPOS2020:

- Чрез описване на ясно и стегнато резюме, последвано от разширени глави, съдържащи всички подкрепящи доказателства.
- Чрез по-силен фокус върху резултатите, свързани с пациентите, и участието на пациентите по време на развитието им.
- Чрез по-голямо участие на други заинтересовани страни в развитието и описването, напр. фармацевти, невролози.
- Чрез включване на резюмета и версии от значение за тези заинтересовани страни, за да подкрепят процеса на изпълнение.
- Чрез превеждане на резюмета на широк набор от езици.
- Чрез достигане до ключовото мнение на лидери по целия свят, за да анализират и коментират документа, и включихме техните предложения във финалния текст.
- Чрез широко разпространено представяне, дискусии и разпространение на научни срещи, статии, чрез уебсайтове и слайдове за презентации.

Въпреки това ние осъзнаваме, че не всички съвети от EPSO 2020 могат да бъдат следвани във всички здравни системи и социални условия. Съветите могат да бъдат адаптирани на локално ниво в зависимост от възможностите на здравната система.

EPOS2020 планира богата програма от ревизии и актуализации в отговор на бъдещи проучвания и реакции. Пълният план за изпълнение на EPOS2020 ще бъде публикуван отделно в близко бъдеще.

10. Основни насоки в лечението на хроничния риносинусит

Терапевтичната стратегия при ХРС цели прекъсване на порочния кръг, довел до дисфункция на остеомааталния комплекс. Чрез консервативни и хирургични методи се цели подобряване дренажа на синусите, възстановяване реологичните свойства на мукуса, елиминирането на инфекцията, реуцирането на възпалението.

Метод на избор за хирургично лечение на ХРС през последните десетилетия, безспорно е ФЕСХ. Наличието на персистиращо заболяване на мукозата на синусите, при над половината пациенти налага и пре-, пери- и постоперативно медикаментозно лечение и физиотерапия. Златният стандарт за повечето пациенти е комбинирана хирургична и лекарствена терапия.

Възпалителният оток на мукозата изисква включване на назални деконгестанти, както и на кортикостероидни противовоспалителни средства и ан-

тибиотици/антимикотици. Те подпомагат възстановяването на вентилацията и дренажът на синустите.

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

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

- * Назални и системни кортикостероиди;
- * Антибиотици при екзацербация
- * Промивки на носа с физиологичен разтвор.

Препоръчва се ОПЛ да назначават:

- * Интраназални кортикостероиди (ИНС)
- * Носни промивки
- * Антихистамини при алергични пациенти

Препоръчва се от оториноларинголозите:

- * При леки симптоми да назначават ИНС
- * При умерени симптоми - ИНС + кратки курсове със системни кортикостероиди
- * При тежко протичане - оперативно лечение с допълнителен курс системни и ИНС.

Кортикостероидна терапия

Днес е прието, че хроничното възпаление е основният проблем при хроничният риносинусит с или без назална полипоза и в тази връзка използването на противоположвателни медикаментие от голямо значение. Кортикостероидите са най-често употребяваните противоположвателни лекарствени средства при хроничен риносинусит, особено този с назална полипоза. И системните и локалните кортикостероиди влияят на функцията на еозинофилиите чрез потискане на тяхната преживяемост и активаци, и индиректно, чрез намаляване на секрецията на цитокини и хемокини от назалната мукоза и епителните клетки на полипите.

Показания за приложение на назални кортикостероиди:

- * Периодично, като поддържащо лечение през няколко месеца, особено в случаите с назална полипоза;
- * Следоперативно, след първите 3 седмици от операцията, за период от най-малко 3 месеца;
- * При триадата на Widal-Samter лечението е до 1 година без прекъсване.

Системни кортикостероиди се прилагат при по-тежка симптоматика и най-вече при ХРС с назална 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, например 30 mg Prednisone дневно, след което дозировката се намалява.

Антибактериална терапия:

Показания за провеждане:

* Предоперативно приложение на антибиотици с цел намаляване на бактериалния товар, редуциране на инфекцията, осигуряване на по-добра визуализация при оперативното лечение;

* Следоперативна антибактериална терапия с цел предотвратяване на инфекцията при задръжката на секречия в синусите;

* При екзацербация на ХРС за ерадикацията на бактериалния причинител, редуциране на симптоматиката и предпазване от усложнения.

Въпреки различния подход по въпроса от авторите като консенсусен се приема продължителност на терапията:

* Предоперативното приложение на антибиотици - до 1 седмица;

* Постоперативното приложение - до 3 седмици, до възстановяване на мукоцилиарния клирънс;

* При екзацербация антибиотици се прилагат 3-6 седмици, до възстановяване на мукоцилиарния транспорт и ерадикация на патогена.

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*, Gram(-) *P. Aeruginosa*, *K pneumoniae*, *P mirabilis*, *Enterobacter*, *E. Colli*. Анаеробните бактерии са *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*.

Според Европейското дружество по Ринология и Европейската асоциация по алергология и клинична имунология, екзацербациите на ХРС се лекуват, както епизодите на остър бактериален риносинусит (ОБРС).

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

При млади пациенти без допълнителни рискови фактори (в това число и провеждане в рамките на 1 месец антибиотично лечение) и леко протичане на заболяването, като средство на първи избор са β -лактамните антибиотици: amoxicillin/clavulanate в дозировки от 45-90 mg/kg тегло за amoxicillin и 3x125 mg clavulanate.

При наличие на алергия към amoxicillin се препоръчва терапия с респираторни флуорохинолони - levofloxacin, moxifloxacin, цефалоспоринови II и III генерация - cefprozil, cefuroximaxetil, cefpodoximproxetil, 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 избраните антибиотици.

При неуспех на първоначалната терапия след 72 часа се включват респираторни флуорохинолони levofloxacin, moxifloxacin, или amoxicillin/clavulanate в дозировки от 90 mg/kg тегло за amoxicillin и 3x125 mg clavulanate.

Възможна е дълготрайна (най-малко 3 месеца) нискодозова терапия с макролиди. Основанията са не толкова антибактериалните свойства на

макролидите, колкото тяхната противопъзпалителна функция - намаляват нивата на IL-5, IL-8, GM-CSF подобно на преднизона. Нейното приложение се препоръчва най-вече при пациенти показани за КС терапия и следоперативно третиране след ФЕСХ. Дозировката е половината от обичайната антибактериална доза.

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 следоперативният 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 чрез ускоряване движенията на цилиите.

Условия за провеждане:

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

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

- * Следоперативно още в първите дни

Муколитиците се прилагат преоперативно - 3-4 седмици, следоперативно - до възстановяване на мукоцилиарния транспорт - от 3 седмици до 2 месеца.

Деконгестираща терапия:

За назални деконгестанти се използват α -адренергични агонисти. Те водят до вазоконстрикция на капацитивните съдове на мукозата и намаляват нейния оток. Деконгестантите са локални и системни. При продължителна употреба локалните могат да причинят медикаментозен ринит, а системните да доведат до безсъние и увеличаване на артериалното налягане.

Лечение с антилевкотриени

Левкотриените (LT) са цитокини, които се произвеждат от арахидонова киселина в присъствието на 5-липоксигеназа. Левкотриенният път присъства в различните левкоцити, включително мастоцити, неутрофили, еозинофили и моноцити. Когато се освободят, LT се свързват с цистеинил-левкотриеновите рецептори, разположени на клетъчната повърхност на целевите клетки. Идентифицирани са два рецептора, известни като CysLT1 и CysLT2. медиращи повишаване броя на еозинофилите, бронхоспазъм, вазоконстрикция, секреция на слуз и ексудация в плазмата. При алергичен ринит и алергична астма излагането на алерген предизвиква възпалителен отговор, който

причинява освобождаване на LT, допринасяйки за възпалителната реакция в носната кухина. Освен това се смята, че LT могат да играят роля в възпалителния отговор при ХРСсНП. През 2003 г. Монтелукаст® получи одобрение от FDA за употреба при сезонни алергии и понастоящем е одобрен за лечение на перенниален алергичен ринит при пациенти на възраст под 6 месеца.

Klapan et al, анализираха нивата на LT в носната лигавица на пациенти със синоназални полипи сравнявайки ги с не-ХРС пациенти. Установена е статистически по-високи нива на LTC4 при пациенти с повтарящи се синоназални полипи след операция, сравнени със здравите контроли. По-високите нива на LTC4 са свързани с риск от рецидив на назалните полипи. Интересното е, че пациентите с ХРСс аспиринова чувствителност имат повишена експресия на цистинил левкотриенов рецептор CysL1 върху възпалителни клетки. Като се има предвид ролята на LT при набирването на еозинофили и връзката с рецидив на назална полипоза, разумно е да се предположи благоприятен ефект от добавянето на монтелукаст при лечението на ХРСс назални полипи. Редица проучвания на практика показват ползата от прилагане на антилевкотриени. Препоръчителна доза за Монтелукаст® за деца от 2 до 5 г е 4 mg вечер, от 6 до 14 г - 5 mg вечер. Над 15 годишна възраст е 10 mg. вечер

Биологична терапия

По-голямата част от пациентите с хроничен риносинусит с назални полипи (ХРСсНП) и над половината от пациентите с астма показват възпалителни промени тип 2 в лигавицата на носната кухина, синусите и/или белите дробове. Неконтролирано заболяване с тежки симптоми, рецидивирание на назални полипи след операция на синусите и странични ефекти, свързани с многократни курсове на перорални кортикостероиди дава основание да се използва т.нар биологичната терапия. При нея рекомбинантно ДНК-свързано човешко IgG1k моноклонално антитяло, специфично се свързва със свободния човешки имуноглобулин Е (IgE) в кръвта и интерстициалната течност и с мембранно свързаната форма на IgE (mIgE) на повърхността на mIgE-експресиращите В лимфоцити.

Биологичните продукти са с висока себестойност и се препоръчва внимателен подбор на пациентите. Експертният екип на EUFOREA представи пет критерия, които са важни при решението за предписване на биологични препарати при ХРСсНП:

- * Доказателства за тип 2 възпаление;
- * Нужда от системни кортикостероиди (2 и повече курса през последната година);
- * Значимо влошено качество на живота;
- * Значима загуба на обоняние;
- * Коморбидност от БА;

Освен задължителното присъствие на назална полипоза, при наличие на предшестващо хирургично лечение са необходими поне 3 критерия, а при

отсъствие на хирургично лечение - 4 критерия.

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, понятието не е включено в консенсусните решения, както в Европа, така и в САЩ. Максималната медикаментозна терапия представлява комбинация от лекарствени средства с действие насочено към подтискането на изявите на ХРС. Индикации: Тежки форми на ХРС - предоперативно и следоперативно.

Целта на ММТ е да осигури дренаж на блокираните синусни отвори и задържаната секреция, да намали отока на лигавицата, да елиминира етиологичните причинители. Тя включва:

- * Антибактериална терапия - 3 седмици - след антибиограма;
- * Деконгестанти - 3-5 дни;
- * Кортикостероиди -
- * ИНС - двойна дозировка;
- * Системни кортикостероиди - при полипоза - започва се от 60 мг преднизон с намаляване на дозата - до 3 седмици;
- * Муколитици - 3 седмици;
- * Антихистамини - само при алергия (влошават мукоцилиарния транспорт);
- * Промивки на носа;
- * Антилевкотриени;
- * Антифунгална терапия при необходимост;
- * Биологична терапия - алергия, триада на Widal-Samter.

Изводи:

* Лечението на риносинуита представлява предизвикателство за ОПЛ и УНГ специалиста.

* Лечението 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:

- * Антибиотици;
- * Кортикостероиди;
- * Муколитици;
- * Деконгестанти;
- * Физиологичен разтвор - промивки на носа;

- * Антихистамини - само при алергия ;
- * Антилевкотриени;
- * Антифунгална терапия;
- * Биологична терапия .

11. Цели и задачи на проучванията през следващото десетилетие

11.1. Въведение:

Въпреки че има значителен напредък след публикуване на EPOS2012 остават множество непроучени сфери. Това налага допълнителни изследвания (Фиг. 11.1). Те са обобщени съгласно разделите в EPOS2020 без определяне на приоритети.

11.2. Класификация и стандартизация:

- * Приемане на международен консенсус относно терминологията.
- Съществува нужда от ясна и общоприета методология за провеждането на клинични проучвания, включваща:
 - * критерии за подбор на изследваните групи;
 - * избор на изследваните параметри;
 - * избор на методите за оценка на качеството на живот (QoL).
- * Стандартизиране на проучваните нозологични единици, например на база на кодирането на Международната Класификация на Болестите (МКБ).

11.3. Социална значимост на острия и хроничния риносинусит

- Допълнителни проучвания за оценка на влиянието на острия риносинусит (ОРС) върху качеството на живот.
 - По-голямата част от научните данни идват от САЩ, което предполага допълнителни проучвания върху директните и индиректните разходи в Европа и глобално.
 - Насочване на вниманието на държавните институции и производителите към хроничния риносинусит без носна полипоза.
 - Провеждане на качествени проспективни проучвания върху социалната тежест на ОРС и в частност прецизиране на реалната честота на острия вирусен и бактериален риносинусит.
 - Създаване на стандартизиран въпросник за качеството на живот, специфичен за острия риносинусит.
 - Разработване на критерии за стандартизиране на резултатите от лечението на ХРС от гледна точка на пациентите.
 - Стандартизиране на граничните стойности при използване на визуално-аналогова скала и други методи за оценка.
 - Проучвания на финансовата ефективност и социално-икономическия ефект с цел въвеждане на фенотипизиране и ендотипизиране в лечебните стратегии.

11.4. Остър риносинусит (вкл. настинка) и рекурентен ОРС при възрастни и деца

11.4.1. Епидемиология на острия риносинусит

- Да се разграничат симптомите на ОРС, налагащи консултация с лекар или фармацевт от тези, при които е допустимо самолечение.
- Да се установи разпространението на ОРС в държавите с нисък, среден и висок доход и да се оцени влиянието на икономическите фактори.
- Да се проведат мащабни проучвания върху факторите детерминирани коморбидността при пациенти с ОРС, съотнесени към подходящи контролни групи с цел определяне на значими съпътстващи заболявания и рискови фактори.

11.4.2. Патопфизиология на ОРС

- Да се проведат проучвания върху начина, по който алергичният ринит увеличава предразположението към риносинусит и в частност към инфекцията със *S. pneumoniae*.
- Да се установи дали продължителното приложение на антихистаминови препарати и/или антагонисти на левкотриеновите рецептори са ефективни за намаляване честотата на ОРС при пациенти с алергичен ринит.
- Да се установи ролята на гастро-езофагеалната рефлуксна болест (ГЕРБ) в патогенезата на ОРС.
- Да се определи влиянието на тютюнопушенето (активно и пасивно) върху честотата на ОРС при пациенти с алергичен ринит и да се оцени ефекта от неговото спиране.

11.4.3. Диагноза и диференциална диагноза

- Да се прецизира симптомкомплекс диагностичен за остър бактериален риносинусит в условията на първична и вторична медицинска помощ.
- Да се установи дали определени симптоми и белези при ОРС предполагат различен отговор към приложената терапия, например локални кортикостероиди или антибиотици.
- Да се проведе проучване в каква степен гноевидната носна секреция при ОРС и ХРС е показателна за бактериална инфекция и съответно за ефекта от приложени антибиотик.
- Да се определят биомаркери (например С-реактивен протеини про-калцитонин), показателни за хода на ОРС.

11.4.4. Лекарствена терапия при ОРС

- Да се установи дали интраназалните кортикостероиди могат да бъдат средство на първи избор при ОРС в условията на първична медицинска помощ и да се прецени дали има клинично съществени различия между отделните молекули и режими на дозировка.
- Необходими са допълнителни рандомизирани клинични проучвания на пълния спектър от лекарствени средства, използвани при остър бакте-

риален риносинусит - локални и орални кортикостероиди, антихистамини, деконгестанти, физиологичен разтвор и инхалации на пара.

- Необходими са големи рандомизирани клинични проучвания върху ефекта на антибиотиците при остър бактериален риносинусит в детската възраст и причините за изразените различия в отговора към лечението при деца и възрастни.

- Следва да се изясни дали предоставянето на образователни и информационни материали на пациентите подобрява изхода на ОРС и намалява ненужната употреба на антибиотици.

- Уместни са допълнителни рандомизирани клинични проучвания на ползите от профилактиката на острия вирусен риносинусит с витамин С, ваксини, пробиотици, Ехинацея и цинк и др.

- В днешно време пункцията на максиларен синус при ОРС се прави в малък брой държави, тъй като не съществува информация, доказваща нейната ефективност. Лекарите от тези държави трябва да се насърчават да провеждат проучвания в каква степен пункцията може да намали болката в острия фаза.

- Да се покаже дали клиничният и икономическият изход се различават в зависимост от квалификацията на лекуващия специалист (ринолог, УНГ специалист, ОПЛ, фармацевт).

- Да се събере голяма база епидемиологични данни за реалните случаи на усложнения, свързани с ОРС, определящи ролята на лекаря на първа линия в откриването и/или превенцията им и в каква степен те имат връзка с достъпа на пациенти до медицински грижи.

- Да се установи дали ранната терапия на вирусните инфекции на горните дихателни пътища може да предотврати бактериален ОРС, в частност при пациенти с рекурентен ОРС и повишен риск от усложнения.

- Да се проведе мащабно проучване върху ролята на антибиотиците в превенцията на остри усложнения.

- Да се направи сравнение между хирургичното и консервативното лечение на малки орбитални и интракраниални абсцеси при децата.

- Да се проведат мултицентрови проучвания, сравняващи ендоскопски и открити хирургични методи за лечение на интракраниалните и орбитални усложнения на бактериалния ОРС.

11.5. Епидемиология, предразполагащи фактори, патофизиология и диагностика на ХРС

11.5.1. Епидемиология

- Проучвания, проследяващи естествения ход на нелекувания ХРС и влиянието на възрастта върху заболяването.

- Епидемиологични проучвания върху хроничен риносинусит без/с назална полипоза, астма, нестероидна екзацербирана респираторна болест (NERD), тяхното разпространение, предразполагащи фактори и значение по света, предвид липсата на достоверна информация за множество региони

като Близкия Изток, Южна Америка, Африка. Сравняване на държави с нисък, със среден и висок доход.

- Създаване на глобална мрежа за събиране на надеждни епидемиологични данни за проследяване на ХРС.
- Да се потвърди или отхвърли влиянието на определени фактори в детската възраст върху вероятността за развитие на ХРСб/сНП.
- Да се определи в каква степен тютюнопушенето повишава риска от ХРС и дали той намалява след неговото прекъсване.
- Да се покаже дали разпознаването и последващото адекватно лечение на алергичния ринит намалява честотата на ХРСб/сНП.
- Да се прецизира ролята на ГЕРБ в ХРС.
- Да се изследва ролята на екологичното замърсяване и климатичните промени върху болестния процес при ХРС.
- Да се изследва влиянието на храненето и телесно тегло върху ХРС.

11.5.2.1 Генетика и епигенетика на ХРСб/сНП

- Роля на генетиката в аспекта на модерните технологии.
- Разпознаване на факторите на средата, предразполагащи към ХРС и разграничаването на тези, които го предизвикват от тези, които го модифицират или обострят. Това може да доведе до формулиране на препоръки за промени в поведението и въвеждане на терапевтични стратегии, целящи противодействие на определени генетични и/или епигенетични предразположения.
- Доуточняване на механизма на епигенетична регулация на заболяванията на ГДП.

11.5.2.2. Възпалителни механизми на ХРС

- Разработването на фенотипна/ендотипна класификация на ХРС, основана на клъстерен анализ.
- Установяване на регулацията на TGF- β и свързани с него молекули в процеса на ремоделиране.
- Увеличаване на информацията за дефицита на Т-регулаторни клетки и ролята на Т-ефекторните клетки в развитието на назалната полипоза.
- Установяване на ролята на дендритните клетки в ХРС.
- Увеличаване на познанията за ИЛС и епителната бариера.
- Изучаване на връзката между възпаление и ремоделиране.
- Установяване влиянието на микробиома върху възпалението. Налагат се допълнителни проучвания относно въздействието на бактериална, гъбична или друг вид колонизация/инфекция и стандартизиране на методите за изследване. Трябва да се изясни дали има практическа полза от чувствителни методи за откриване на колонизация като PCR или молекулярни техники за установяване на незначителен имунен отговор.
- В случай на инвазивна инфекция с развитие на имунен отговор трябва да се установи нейния механизъм на локално и системно ниво.
- Има различия в локалния имунен отговор в етмоидалните клетки и

средния носов ход в сравнение със септума и долната носна конха, които не са свързани с въздушния поток или климатичните промени и засега остават недоизяснени.

- Налага се въвеждането на иновативни експериментални модели за ХРС. Почти всички съвременни проучвания сравняват болни с разгърнато заболяване и здрави контроли. Това е полезно за установяване на специфични фактори, участващи в патофизиологията и предлагане на методи за лечение, но не е достатъчно за определяне на реалната причината за заболяването. Използваните животински модели са или алергични представители, или генетично модифицирани животни, които изкуствено развиват ответна реакция и отново не дават представа за причината на заболяването.

- Какви са различията в ХРСсНП между пациенти от западните страни и останалия свят? Кой са главните цитокини, медиращи Th2 промените по епитела - TSLP, IL-25 или IL-35? Трябва да се определи главната действаща клетка - мастоцит, еозинофил или неутрофил.

- За ендо - и фенотипизиране се налага определяне на минимални критерии за възпаление на максиларния синус, например съпоставяне на имунологичните данни с реалната експресия (ng цитокини за ml / mg тъкан или количество белтък), за да може да се извърши мета-анализ.

- Продължително наблюдение на естествения ход на остейта.

- Изясняване на ролята на дисбактериозата и вирусите в патогенезата на обострянето на ХРС.

- Уточняване на патофизиологията на „алергичния“ гъбичен риносинусит и N-ERD.

11.5.3. Диагноза и диференциална диагноза

- Определяне на относителната честота и прогностичната значимост на различните симптоми на ХРСб/сНП в условията на първичната медицинска помощ.

- Влиянието на ХРС върху психичното здраве, както директно, така и индиректно.

- Определяне в кои случаи лигавичната биопсия е диагностична за синусит, кои критерии са значими за диференциране на отделните подгрупи ХРС и развитие на персонализирана медицина.

- Определяне на критерии за включване на неоториноларингологични контролни групи.

- Изследвана влиянието на психични проблеми като депресия, стрес, тревожност и неврологични коморбидности като хронична умора, посттравматичен стрес, неврологична хипосмия и др. върху субективните скали за тежест на неалергичния риносинусит.

- Изясняване на неврологичните аспекти на лицевата болка, главоболието, обонятелните разстройства и хиперсекрецията и разработване на по-съвършени методи за диагноза и диференциална диагноза на лицевата болка.

- Провеждане на сравнителни проучвания, оценяващи честота и те-

жестта на симптомите, с цел разграничаване на ХРС, алергичен и неалергичен ринит.

- Научни разработки, свързани с компютърната аксиална томография (КАТ) на ОНК при ХРС, с цел определяне на клинично значимите промени (например степен и вид на мукозно задебеляване, брой засегнати синуси и състояние на остеомааталния комплекс).
- Разработване на обективен олфакторен тест.
- Разработване на надежден търговски тест за изследване на ретроназално обоняние.
- Проучвания върху тъканната еозинофилия с цел определяне на международно признати норми за брой еозинофили / светлинно поле.
- Изследвания върху специфичните хистопатологични и серологични маркери на възпаление с цел определяне на ролята им като прогностични фактори или таргети за прицелна терапия.
- Провеждане на изследвания за ролята и методиката на микробиологичното изследване при ХРС.

11.6. Подход при възрастни с ХРС

- Изясняване дали относителната честота на различните симптоми при ХРСБНП и ХРССНП предполага различен отговор на определени средства като локални кортикостероиди и антибиотици.
- Проучвания за определяне на най-подходящия биомаркер, преди лечение (хирургично, кортикостероидно или биологично).
- Създаване на препоръки за лечение, основани на поведенчески фактори.
- Подобряване на професионалното обучение и разпространение на препоръки, основани на доказателства с цел подобряване на резултатите от лечението и намаляване на нуждата от консултации на ниво вторична медицинска помощ.
- Провеждане на мултицентровирандомизирани клинични проучвания между оперирани и нелекувани пациенти с ХРС с цел установяване естествения ход на заболяването при различните фенотипове.
- Провеждане на рандомизирани клинични проучвания, сравняващи различните варианти на лечение при пациенти с остейт.
- Изработване на ясни критерии за контрол на ХРС.

11.6.1. Консервативен подход:

- Разработване на методи за лечение, базирани на ендотиповете на заболяването.
- Изследване на терапевтичния успех при различни класове медикаменти, продължителност, начини на приложение и кооперативност на пациента и определяне на критерии за неуспех на лечението.
- Проучване на лекарства, прилагани при изостряне на ХРС с цел оценката ползата от кратките антибиотични курсове.

- Висококачествени рандомизирани клинични проучвания върху локалните антибиотици при ХРС.
- Рандомизирани клинични проучвания, сравняващи различни методи за приложение, дозировка и продължителност на лечение с интраназални кортикостероиди.
 - Провеждане на рандомизирани клинични проучвания, сравняващи дългосрочните резултати при пациенти с ХРСсНП, лекувани с орални кортикостероиди с такива, лекувани хирургично.
 - Провеждане на рандомизирани клинични проучвания, изучаващи влиянието на оралните кортикостероиди върху олфакторната функция при ХРСбНП .
 - Проучване на причината за липса на отговор към кортикостероиди при някои случаи на ХРС.
 - Мащабни, дългосрочни проучвания върху ефективността и безопасността на стероид-отделящите стентове.
 - Допълнителни проучвания върху отделни подгрупи ХРС, определящи при кои болни е уместна продължителна антибиотична терапия, в частност смакролиди. Търсене на по-надеждни методи за локална имуномодулаторна терапия.
 - Проучвания, изучаващи ефекта на антихистаминовите препарати върху пациенти с ХРСсНП.
 - Проучвания, оценяващи ефекта на монтелукаст при пациенти с ХРСбНП без задоволителен клиничен отговор към назални кортикостероиди.
 - Проучвания върху носните промивки за установяване дали по-големият обем е по-ефективен от назалния спрей.
 - Провеждане на рандомизирани клинични проучвания на аспириновата десенсибилизация с локален лизин аспирин.
 - Провеждане на рандомизирани клинични проучвания за оценка на ефекта от пробиотиците при ХРС.
 - Допълнителни плацебо-контролирани проучвания върху ефикасността на локален фуроземид и локален верапамил и идентифициране на подходящи пациенти.
 - Продължителни проучвания върху приложението на бактериални лизати.
 - Установяване дали аспириновата десенсибилизация или биологичното лечение е по-успешно при пациенти с N-ERD.
 - Провеждане на проучвания с по-големи групи и по-продължително проследяване за всички видове биологично лечение.
 - Разработване на регистър на пациентите с биологично лечение.
 - Трябва ли да се провежда биологично лечение през целия живот?
 - Променя ли се с възрастта ефективността на биологичното лечение?
 - Развива ли се автоимунен отговор?
 - Проучвания върху болни с тип 1 ХРС.

- Как да се подбере подходящото биологично средство?
- Определяне на индикациите за биологична монотерапия и евентуално комбиниране с хирургична намеса.

11.6.2. Хирургично лечение

- Уточняване на номенклатурата на хирургичните процедури.
- Обозначаване на ендотиповете ХРС, при които е по-вероятно да има ефект от ендоскопска синус хирургия (ЕСХ).
 - Проучвания, целящи да се установи дали предоперативното приложение на определени лекарства подобрява хирургичното поле, в частност предоперативни антибиотици и орални кортикостероиди.
 - Проучвания, целящи определяне на най-подходящите средства за локална анестезия и вазоконстрикция за подобряване на хирургичното поле и намаляне на кръвозагубата.
 - Проучвания, базирани на метода „Делфи“, за стандартизиране на показанията за оперативна намеса.
 - Рандомизирани клинични проучвания, сравняващи консервативно с хирургичното лечение.
 - Допълнителни изследвания за влиянието на хирургичната намеса върху развитието на астма и нарушения на съня.
 - Показания и избор на подходящ момент за провеждане ЕСХ.
 - Рандомизирани клинични проучвания, сравняващи минимално инвазивна с радикална ЕСХ.
 - Рандомизирани клинични проучвания за ползата от адювантната хирургия.
 - Рандомизирани клинични проучвания за балонната синуспластика при тежки случаи извън САЩ.
 - Дългосрочни клинични проучвания на отделящите лекарства стентове - ефективност, безопасност, икономически ползи.
 - Дългосрочно проследяване на пациенти с ЕСХ без и с дебридман.
 - Проспективни проучвания върху приложението и ползата от роботизирана трансаназална ЕСХ.
 - Рандомизирани клинични проучвания, насочени към нови открития като антимикробната фотодинамична терапия.
 - Рандомизирани клинични проучвания за определяне на най-подходящата периоперативна терапия и връзката ѝ с нуждата от тампонада.
 - Обобщени многоцентровиданни за резултатите от ЕСХ, включително усложненията, нуждата от ревизия и случаите с формиране на мукоцеле.
 - Сравняване на екстензивната с ограничената „лоша“ хирургия. Не разполагаме с информация, доказваща, че „лошата“ хирургия води до лоши резултати.
 - Определяне индикациите, целите и обхвата на ревизиите.
 - Обучение: Проучвания върху новите технологии като виртуална реалност, изкуствен интелект и навигационни системи.

11.7. Детски хроничен риносинусит

- Популационни проучвания върху разпространението на ХРС в детска възраст.
- Допълнителни проучвания за генни мутации при деца с ХРС.
- Ефект на вирусните инфекции върху развитието на ХРС при деца.
- Значение на алергичната болест в патогенезата на ХРС при деца.
- Отношение между астма и ХРС при деца.
- Проучване на ролята на аденоидите при ХРС като резервоар за патогенни бактерии или като причина за обструкция.
 - Роля на възпалителните механизми в ендотипизирането на ХРС при деца като се оптимизира изследването на тъканни проби, взети по време на операция чрез организирано сътрудничество между различни центрове.
 - Разработване на методи за отдиференциране на хроничен аденоидит от хроничен риносинусит при деца с данни за хронична назална обструкция.
 - Приложимост на КАТ - регистрираните отклонения при деца с хронична назални оплаквания.
 - Подобряване на олфакторното изследване и последващо отчитане на резултатите при деца.
 - Ясно определение за контролиран отговор в педиатрична група.
 - Изпитвания с детски групи с интраназални кортикостероиди.
 - Рандомизирани клинични проучвания за прецизиране прилагането на краткосрочни и дългосрочни курсове с антибиотици при деца с ХРС.
 - По-качествени изследвания върху ролята и въздействието на лечението на ГЕРБ при деца.
 - Определяне на най-подходящите хирургични процедури при деца с ХРС. Провеждане на проспективни рандомизирани мултицентрови проучванияспредоперативно групиране по тежест на заболяването според КАТ и симптомен въпросник и последващо сравняване на ефекта от аденоидектомия, аденоидектомия с промивка, аденоидектомия с промивкаи балонна максиларна синуспластика и ендоскопска синуснахирургия. Би било удачно да се включи и група на консервативна терапия.

11.8. Придружаващи заболявания при пациенти с ХРС

11.8.1. Ролята на алергиятапри хроничен риносинусит:

- Проучвания оценяващи влиянието на ефективното лечение на алергичния ринит върху ХРС и вероятността от последващо развитие на ХРС.

11.8.2. Имунodefицитни състояния

- Широкообхватни проучвания за определяне на честотата и значението на недостига на IgG в общата популация като предразполагащ фактор за ХРС.

11.8.3. Болести на долните дихателни пътища включително астма

- Изследвания върху носната физиология, включително овлажняване и топлообмен и въздействието ѝ върху белодробната функция.
- Установяване на степента, в която лечението на ХРС влияе върху придружаващите заболявания на долния дихателен отдел (астма, ХОББ).
- Допълнителни рандомизирани клинични проучвания на влиянието на хирургичното и консервативното лечение при ХРСсНП с придружаваща астма върху долните дихателни пътища (белодробна дейност / качество на живот / симптоми).
- Идентифициране на рисковите фактори за развитието на астма при пациенти с ХРС, позволяващи въвеждането на превантивни методи.
- Уточняване на естествения ход и механизмите на N-ERD, влияещи на възпалението на долните дихателни пътища.
- Допълнителни проучвания върху микробиома и имунния отговор към микробна инфекция и влиянието им върху ХРС и астма / ХОББ.
- Изучаване на неврогенните пътища, отговорни за ХРС и астма/ХОББ, с по-добро разбиране на медиаторите и вариантите за лечение на назална и бронхиална свръхреактивност.
- Изучаване на положителните ефекти и най-подходящите методи за скрининг за възпаление на горните и долните дихателни пътища във връзка с изхода при пациенти с ХРС и астма/ХОББ.
- Проучвания, осветляващи влиянието на персонализираното проследяване и обучението на пациентите чрез електронни източници с цел ранно диагностициране и по-благоприятен изход в случаите с ХРС и астма/ХОББ.

11.8.4. Муковисцидоза

- Провеждане на проучване относно връзката между муковисцидозата и тежестта на синусназалната болест.
- Проучване на връзката между хетерозиготни CF-индивиди и ХРС.
- Определяне на най-добрата система за КАТ-стадиране при муковисцидоза.
- Проучване на ползите от синусната хирургия.

11.8.5. Първична цилиарна дискинезия

- Проучване относно честотата и разпространението на първичната цилиарна дискинезия (ПЦД)
 - Да се установи разпространението на ОРС сред пациентите с ПЦД, да се прецени дали агресивните лечебни методи срещу ОРС при пациенти с ПЦД намалят честотата на обостряне на ОРС и развитието на ХРС. Да се установи дали агресивното лечение на ОРС оказва влияние върху бронхиектазната болест.
 - Провеждане на рандомизирани клинични проучвания, идентифициращи ефектите както на хирургичната, така и на адювантната терапия.

11.8.6. Гъбичен риносинусит

- Определяне на факторите, предразполагащи към алергичен гъбичен риносинусит (АГРС).
- Мащабни рандомизирани клинични проучвания, идентифициращи дози и продължителност на лечение с орални и локални кортикостероиди при пациенти с АГРС.
- Рандомизирани клинични проучвания за изясняване на ролята на имунотерапията и оралните и локалните противогъбични средства при пациенти с АГРС.

11.8.7. Васкулит и грануломатозни заболявания

- Провеждане на големи проспективни проучвания върху ролята на ANCA при пациенти с грануломатоза с полиангиит и еозинофилна грануломатоза с полиангиит.
- Събиране на данни относно локалните медикаменти при васкулит.
- Кой е най-подходящият избор на лечение на ограничена грануломатоза с полиангиит?

11.9. Участие на пациентите, прогноза, прецизирана медицина и приложение

- Да се стандартизира приложението и интерпретацията на съществуващите методи за оценка и контрол на ХРС.
- Да се проведат мащабни проучвания, потвърждаващи големия процент оперирани пациенти, при които не е постигнат контрол, установен в предходни изследвания.
- Съществува нужда от проспективни проучвания с голяма продължителност за доказване на адекватността на EPOS критериите.
- Да се проучат различията в постигане на терапевтичен успех според EPOS критериите между мъже и жени, между пациенти след първична операция и такива след ревизионна функционална ендоскопска синус хирургия и между различните фенотипове (например пациенти с назални полипи, с алергичен ринит, с астма, с N-ERD) с цел оценка на вероятността от развитие на неконтролирано заболяване.
- Допълнителни проучвания върху ангажираност на болните, комплайнс и възможности за самолечение.

11.10. Гледната точка на фармацевта

- Определянето на най-добрия начин за диагностика на остър бактериален риносинусит.
- Да се определи дали разпространяването на образователни и информационни материали сред пациентите подобрява изхода на ОРС и дали намалява неналожителната употреба на антибиотици.
- Да се определи дали разпространяването на професионална информация и препоръки базирани на доказателствата сред фармацевтите подо-

брява изхода на ОРС и дали намалява неналожителната употреба на антибиотици.

11.11. Основни принципи

- Въвеждане на терапевтични алгоритми.
- Съществува нуждата от интердисциплинарно сътрудничество.
- Трябва да се насърчава публикуването както на отрицателни, така и на положителни проучвания с цел по-добро разбиране на ефикасността и безопасността на лечението при ОРС и ХРС.
 - Редовно трябва да се провеждат проучвания, оценяващи големи групи от пациенти.
 - Трябва да се прилагат методи на изследване, включващи събиране на достоверна информация, анализ в реално време и качествена обратна връзка към пациенти, изследователи, клиницисти, административни работници и политици.
 - Изграждане на биобанки с цел откриване на биомаркери и бързовалидиране на нови терапевтични подходи.

АБРИВИАТУРА:

- ABRS - Остър бактериален риносинуситис (ОБРС)
AECPS - Остро обостряне на хроничния риносинусит (ОЕХРС)
AFRS - Алергичен гъбичков риносинусит (АГРС)
ARS - Остър риносинусит (ОРС)
CF - кистична фиброза (КФ)
CRS - Хроничен риносинусит (ХРС)
ХРСбНП - Хроничен риносинусит без носна полипоза (ХРСбНП)
ХРСсНП - Хроничен риносинусит с носна полипоза (ХРСсНП)
еХРС- Еозинофилен хроничен риносинусит (еХРС)
EGPA - Еозинофилна грануломатоза с полиангитит /болест на Churg-Strauss/ - (ЕГПА)
ФЕСХ - Функционална синусна хирургия (ФЕСС)
GPA - Грануломатоза с полиангитит / болест на Вегенер/ - (ГПА)
ROPC - Рецидивиращ остър риносинусит (РОРС)
PCD - Първична цилиарна дискинезия (ПЦД)
VAS - Визуална аналогова скала (ВАС)

ЛИТЕРАТУРА

- I. Национален Консенсус за диагностика и медикаментозно лечение на острия бактериален риносинусит, 2007 г.
 - II. Национален Консенсус - Ринологични аспекти за диагностика и лечение на алергичен ринит, 2009 г.
 - III. Съвременни концепции за консервативното лечение на ХРС, 2012 г.
1. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps. *Rhinology Suppl.* 2005;18.
 2. Bachert C, Hormann K, Mosges R, et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 2003;58:176-91.
 3. Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PLoS One* 2018;13:e0192330.
 4. Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics* 2007;119:e1408-12.
 5. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl* 2007;20:1-136.
 6. Aring AM, Chan MM. Current Concepts in Adult Acute Rhinosinusitis. *Am Fam Physician* 2016;94:97-105.
 7. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)* 2015;152:S1- S39.
 8. Smith SS, Ference EH, Evans CT, Tan BK, Kern RC, Chandra RK. The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: a Systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2015;125:57-69.
 9. Se resirik achom K, Snidvongs K, Chitsuthipakorn W, et al. EPOS2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis. *Rhinology* 2018;56:241-4.
 10. Jaume F, Quintó L, Alodib I, Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ open* 2018;8:e018788.
 11. Stjärne P, Odeback P, Ställberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Primary Care Respiratory Journal* 2012;21:174-9.
 12. Babar-Craig H, Gupta Y, Lund VJ. British Rhinological Society audit of the role of antibiotics in complications of acute rhinosinusitis: a national prospective audit. *Rhinology* 2010;48:344-7.
 13. Hansen FS, Hoffmans R, Georgalas C, Fokkens WJ. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. *Fam Pract* 2011;29:147-53.
 14. Stoll D, Klossek JM, Barbaza MO. [Prospective study of 43 severe complications of acute rhinosinusitis]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2006;127:195-201.
 15. van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen ML, Bartelds AI, Peters MF, van der Plas SM, Wilbrink B. A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in The Netherlands. *Clin Infect Dis* 2005;41:490-7.
 16. Fairlie T, Shapiro DJ, Hersh AL, Hicks LA. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for adults with acute sinusitis. *Arch Intern Med* 2012;172:1513-4.
 17. Hoffmans R, Schermer T, van der Linde K, et al. Rhinosinusitis in morbidity registrations in Dutch General Practice: a retrospective case-control study. *BMC Fam Pract* 2015;16:120.
 18. Finley CR, Chan DS, Garrison S, et al. What are the most common conditions in primary care? Systematic review. *Can Fam Physician* 2018;64:832-40.
 19. Britt H MG, Henderson J, Bayram C, Harrison C, Valenti L, Pan Y, Charles J, Pollack AJ, Wong C, Gordon J. General practice activity in Australia 2015–16. Sydney: Sydney University Press, 2016.
 20. Akkina SR, Novis SJ, Keshavarzi NR, Pynnonen MA. Academic institution pilot study shows far fewer diagnoses of sinusitis than reported nationally. *Laryngoscope Investig Oto-laryngol* 2016;1:124-9.
 21. Caini S, Spreeuwenberg P, Donker G, Korevaar J, Paget J. Climatic factors and long-term trends of influenza-like illness rates in The Netherlands, 1970-2016. *Environ Res* 2018;167:307-13.
 22. Pouwels KB, Dolk FCK, Smith DRM, Robotham JV, Smieszek T. Actual versus ‘ideal’ antibiotic prescribing for common conditions in English primary care. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2018;73:19-26.
 23. Dallas A, van Driel M, Morgan S, et al. Antibiotic prescribing for acute otitis media and acute sinusitis: a cross-sectional analysis of the ReCenT study exploring the habits of early career doctors in family practice. *Fam Pract* 2017;34:180-7.
 24. Jorgensen LC, Friis Christensen S, Cordoba Currea G, Llor C, Bjerrum L. Antibiotic prescribing in patients with acute rhinosinusitis is not in agreement with European recommendations. *Scand J Prim Health Care* 2013;31:101-5.
 25. Al-Hashel JY, Ahmed SF, Alroughani R, Goadsby PJ. Migraine misdiagnosis as a sinusitis, a delay that can last for many years. *The Journal of headache and pain* 2013;14:97.
 26. Godley FA, Casiano RR, Mehle M, McGeeney B, Gottschalk C. Update on the diagnostic considerations for neurogenic nasal and EPOS 2020 106 sinus symptoms: A current review suggests adding a possible diagnosis of migraine. *Am J Otolaryngol* 2019;40:306-11.
 27. Davies PTG, Lane RJM, Astbury T, Fontebasso M, Murphy J, Matharu M. The long and winding road: the journey taken by headache sufferers in search of help. *Prim Health Care Res Dev* 2019;20:e4.
 28. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2003;129:S1-32.
 29. Shapiro DJ, Gonzales R, Cabana MD, Hersh AL. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for children

with acute sinusitis. *Pediatrics* 2011;127:28-34.

30. Leung R, Almassian S, Kern R, Conley D, Tan B, Chandra R. Patient level decision making in recurrent acute rhinosinusitis: a costbenefit threshold for surgery. *Laryngoscope* 2013;123:11-6.

31. Bhattacharyya N, Grebner J, Martinson NG. Recurrent Acute Rhinosinusitis: Epidemiology and Health Care Cost Burden. *Otolaryngology-head and neck surgery* 2012;146:307-12.

32. Lee LN, Bhattacharyya N. Regional and specialty variations in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2011;121:1092-7.

33. Costa ML, Psaltis AJ, Nayak JV, Hwang PH. Medical therapy vs surgery for recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5:667-73.

34. Hirsch AG, Stewart WF, Sundareshan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy* 2017;72:274-81.

35. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6 Suppl 1:S22- S209.

36. Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope* 2001;111:233-5.

37. Wise MT, Hagaman DD. An immunological approach to chronic and recurrent sinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:10-7.

38. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.

39. Carr TF, Koterba AP, Chandra R, et al. Characterization of specific antibody deficiency in adults with medically refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:241-4.

40. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol* 2004;111:93-7.

41. van Gageldonk-Lafeber AB, van der Sande MA, Heijnen ML, Peeters MF, Bartelds AI, Wilbrink B. Risk factors for acute respiratory tract infections in general practitioner patients in The Netherlands: a case-control study. *BMC Infect Dis* 2007;7:35.

42. Koskinen OM, Husman TM, Meklin TM, Nevalainen AI. The relationship between moisture or mould observations in houses and the state of health of their occupants. *Eur Respir J* 1999;14:1363-7.

43. Shaw Stewart PD. Seasonality and selective trends in viral acute respiratory tract infections q. 2016, 10.1016/j.mehy.2015.11.005.

44. De Sario M, Katsouyanni K, Michelozzi P. Climate change, extreme weather events, air pollution and respiratory health in Europe. *Eur Respir J*, 2013, 826-43.

45. Neumark T, Brudin L, Engstrom S, Molstad S. Trends in number of consultations and antibiotic prescriptions for respiratory tract infections between 1999 and 2005 in primary healthcare in Kalmar County, Southern Sweden. *Scand J Prim Health Care* 2009;27:18-24.

46. Rank MA, Wollan P, Kita H, Yawn BP. Acute exacerbations of chronic rhinosinusitis occur in a distinct seasonal pattern. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 10.1016/j.jaci.2010.03.041.

47. Eccles R. An explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections. *Acta Otolaryngol* 2002;122:183-91.

48. Rudmik L, Muzychuk A, Oddone Paolucci E, Mechor B. Chinook wind barosinusitis: an anatomic evaluation. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:e14-6.

49. Suonpaa J, Antila J. Increase of acute frontal sinusitis in southwestern Finland. *Scand J Infect Dis* 1990;22:563-8.

50. Bhattacharyya N. Air quality influences the prevalence of hay fever and sinusitis. *Laryngoscope* 2009;119:429-33.

51. Trevino RJ. Air pollution and its effect on the upper respiratory tract and on allergic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114:239-41.

52. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, et al. Respiratory findings in pharmaceutical workers. *Am J Ind Med* 2004;46:472-9.

53. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Office equipment and supplies: a modern occupational health concern? *Am J Epidemiol* 1999;150:1223-8.

54. Duclos P, Sanderson LM, Lipsett M. The 1987 forest fire disaster in California: assessment of emergency room visits. *Arch Environ Health* 1990;45:53-8.

55. Kuiper JR, Hirsch AG, Bandeen-Roche K, et al. Prevalence, severity, and risk factors for acute exacerbations of nasal and sinus symptoms by chronic rhinosinusitis status. *Allergy* 2018;73:1244-53.

56. Dietz de Loos D, Lourijsen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1207-14.

57. Sugiura S, Yasue M, Uchida Y, et al. Prevalence and Risk Factors of MRI Abnormality Which Was Suspected as Sinusitis in Japanese Middle-Aged and Elderly Community Dwellers. *BioMed Research International* 2018;2018.

58. Alkire BC, Bhattacharyya N. An assessment of sinonasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2010;120:631-4.

59. Jain R, Stow N, Douglas R. Comparison of anatomical abnormalities in patients with limited and diffuse chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:493-6.

60. Loftus PA, Lin J, Tabaei A. Anatomic variants of the paranasal sinuses in patients with recurrent acute rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2016;6:328- 33.

61. Bomeli SR, Branstetter BFT, Ferguson BJ. Frequency of a dental source for acute maxillary sinusitis. *Laryngoscope*

2009;119:580-4.

62. Mathew AL, Pai KM, Sholapurkar AA. Maxillary sinus findings in the elderly: a panoramic radiographic study. *J Contemp Dent Pract* 2009;10:E041-8.

63. Wuokko-Landén A, Blomgren K, Välimaa H. Acute rhinosinusitis—are we forgetting the possibility of a dental origin? A retrospective study of 385 patients. *Acta Otolaryngol* 2019, 10.1080/00016489.2019.1634837.

64. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology* 2019;57:32-42.

65. Schatz M, Zeiger RS, Chen W, Yang S-J, Corrao MA, Quinn VP. The burden of rhinitis in a managed care organization. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2008;101:240-7.

66. Scadding G, Bousquet J, Bachert C, et al. Rhinology future trends: 2017 EUFOREA debate on allergic rhinitis. *Rhinology* 2019;57:49-56.

67. Mortz CG, Andersen KE, Poulsen LK, Kjaer HF, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C. Atopic diseases and type I sensitization from adolescence to adulthood in an unselected population (TOACS) with focus on predictors for allergic rhinitis. *Allergy* 2019;74:308-17.

68. Leth-Moller KB, Skaaby T, Linneberg A. Allergic rhinitis and allergic sensitisation are still increasing among Danish adults. *Allergy* 2019, 10.1111/all.14046.

69. Wang XY, Ma TT, Wang XY, et al. Prevalence of pollen-induced allergic rhinitis with high pollen exposure in grasslands of northern China. *Allergy* 2018;73:1232-43.

70. Reitsma S, Subramaniam S, Fokkens WWJ, Wang Y. Recent developments and highlights in rhinitis and allergen immunotherapy. *Allergy* 2018;73:2306-13.

71. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy* 1989;44:116-22.

72. Ulanovski D, Barenboim E, Raveh E, Grossman A, Azaria B, Shpitzer T. Sinusitis in pilots of different aircraft types: is allergic rhinitis a predisposing factor? *Am J Rhinol* 2008;22:122-4. EPOS 2020 107

73. Pant H, Ferguson BJ, Macardle PJ. The role of allergy in rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;17:232-8.

74. Lin SW, Wang YH, Lee MY, et al. Clinical spectrum of acute rhinosinusitis among atopic and nonatopic children in Taiwan. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:70-5.

75. Leo G, Incorvaia C, AC-TJo, 2018 u. Could seasonal allergy be a risk factor for acute rhinosinusitis in children? *cambridgeorg*.

76. Vlastos I, Athanasopoulos I, Mastronikolis NS, et al. Impaired mucociliary clearance in allergic rhinitis patients is related to a predisposition to rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J* 2009;88:E17-9.

77. Tamashiro E, Xiong G, Anselmo-Lima WT, Kreindler JL, Palmer JN, Cohen NA. Cigarette smoke exposure impairs respiratory epithelial ciliogenesis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:117-22.

78. De S, Leong SC, Fenton JE, Carter SD, Clarke RW, Jones AS. The effect of passive smoking on the levels of matrix metalloproteinase 9 in nasal secretions of children. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:226-30.

79. Bonham GS, Wilson RW. Children's health in families with cigarette smokers. *Am J Public Health* 1981;71:290-3.

80. Eyigor H, Basak S. [Evaluation of predisposing factors and bacteriologic agents in pediatric rhinosinusitis]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2005;15:49-55.

81. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, et al. Respiratory findings in mail carriers. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:136-43.

82. Brook I. Effects of exposure to smoking on the microbial flora of children and their parents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:447-50.

83. Brook I, Gober AE. Effect of smoking cessation on the microbial flora. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:135-8.

84. Davis KS, Casey SE, Mulligan JK, Mulligan RM, Schlosser RJ, Atkinson C. Murine complement deficiency ameliorates acute cigarette smoke-induced nasal damage. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:152-8.

85. Pacheco-Galvan A, Hart SP, Morice AH. Relationship between gastro-oesophageal reflux and airway diseases: the airway reflux paradigm. *Arch Bronconeumol* 2011;47:195-203.

86. Flook EP, Kumar BN. Is there evidence to link acid reflux with chronic sinusitis or any nasal symptoms? A review of the evidence. *Rhinology* 2011;49:11-6.

87. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1350-60.

88. Adams TB, Wharton CM, Quilter L, Hirsch T. The association between mental health and acute infectious illness among a national sample of 18- to 24-year-old college students. *J Am Coll Health* 2008;56:657-63.

89. Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)* 2014;348.

90. Loughlin J, Poullos N, Napalkov P, Wegmuller Y, Monto AS. A study of influenza and influenza-related complications among children in a large US health insurance plan database. *Pharmacoeconomics* 2003;21:273-83.

91. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.

92. Eloy P, Poirrier AL, De Dorlodot C, Van Zele T, Watelet JB, Bertrand B. Actual concepts in rhinosinusitis: a review of clinical presentations, inflammatory pathways, cytokine profiles, remodeling, and management. *Curr Allergy Asthma*

Rep 2011;11:146-62.

93. Tan KS, Yan Y, Ong HH, Chow VTK, Shi L, Wang D-Y. Impact of Respiratory Virus Infections in Exacerbation of Acute and Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:24.

94. Chuang C-Y, Kao C-L, Huang L-M, et al. Human bocavirus as an important cause of respiratory tract infection in Taiwanese children. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2011;44:323-7.

95. Braciale TJ, Sun J, Kim TS. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. *Nature Reviews Immunology* 2012;12:295-305.

96. Kolesnikova L, Heck S, Matrosovich T, Klenk H-D, Becker S, Matrosovich M. Influenza virus budding from the tips of cellular microvilli in differentiated human airway epithelial cells. *The Journal of general virology* 2013;94:971-6.

97. Tan KS, Ong HH, Yan Y, et al. In Vitro Model of Fully Differentiated Human Nasal Epithelial Cells Infected With Rhinovirus Reveals Epithelium-Initiated Immune Responses. *The Journal of infectious diseases* 2018;217:906-15.

98. Tan KS, Yan Y, Koh WLH, et al. Comparative Transcriptomic and Metagenomic Analyses of Influenza Virus-Infected Nasal Epithelial Cells From Multiple Individuals Reveal Specific Nasal-Initiated Signatures. *Front Microbiol* 2018;9:2685.

99. Greve JM, Davis G, Meyer AM, et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell* 1989;56:839-47.

100. Papi A, Johnston SL. Rhinovirus infection induces expression of its own receptor intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) via increased NF-kappaB-mediated transcription. *J Biol Chem* 1999;274:9707-20.

101. Lewis TC, Henderson TA, Carpenter AR, et al. Nasal cytokine responses to natural colds in asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1734-44.

102. Medina RA, Garcia-Sastre A. Influenza A viruses: new research developments. *Nature reviews Microbiology* 2011;9:590-603.

103. Masaki T, Kojima T, Okabayashi T, et al. A nuclear factor- κ B signaling pathway via protein kinase C δ regulates replication of respiratory syncytial virus in polarized normal human nasal epithelial cells. *Mol Biol Cell* 2011;22:2144-56.

104. Lamb RA KR. Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. In: Knipe DM HP, (ed). *Fields Virology fourth edition*. Philadelphia, 2001, 1487-531.

105. Sugrue RJ. Interactions between respiratory syncytial virus and the host cell: opportunities for antiviral strategies? *Expert Rev Mol Med* 2006;8:1-17.

106. Othumpangat S, Regier M, Piedimonte G. Nerve growth factor modulates human rhinovirus infection in airway epithelial cells by controlling ICAM-1 expression. *American Journal of Physiology Lung cellular and Molecular Physiology* 2012;302:L1057-66.

107. van Kempen M, Bachert C, Van Cauwenberge P. An update on the pathophysiology of rhinovirus upper respiratory tract infections. *Rhinology* 1999;37:97-103.

108. Suptawiwat O, Tantilipikorn P, Boonarkart C, et al. Enhanced Susceptibility of Nasal Polyp Tissues to Avian and Human Influenza Viruses. *PLoS One* 2010;5:e12973.

109. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk H-D. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2004;101:4620-4.

110. Matrosovich M, Zhou N, Kawaoka Y, Webster R. The surface glycoproteins of H5 influenza viruses isolated from humans, chickens, and wild aquatic birds have distinguishable properties. *J Virol* 1999;73:1146-55.

111. Yan Y, Tan KS, Li C, et al. Human nasal epithelial cells derived from multiple subjects exhibit differential responses to H3N2 influenza virus infection in vitro. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2016;138:276-81.e15.

112. Aab A, Wirz O, van de Veen W, et al. Human rhinoviruses enter and induce proliferation of B lymphocytes. *Allergy* 2017;72:232-43.

113. Le T, Psaltis A, Tan LW, Wormald PJ. The efficacy of topical antibiofilm agents in a sheep model of rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2008;22:560-7.

114. Wang D-Y, Li Y, Yan Y, Li C, Shi L. Upper airway stem cells: understanding the nose and role for future cell therapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:490.

115. Kast JI, McFarlane AJ, Głobińska A, et al. Respiratory syncytial virus infection influences tight junction integrity. *Clin Exp Immunol* 2017;190:351-9.

116. Tian T, Zi X, Peng Y, et al. H3N2 influenza virus infection enhances oncostatin M expression in human nasal epithelium. *Exp Cell Res* 2018;371:322-9.

117. Yeo N-K, Jang YJ. Rhinovirus infection-induced alteration of tight junction and adherens junction components in human nasal epithelial cells. *The Laryngoscope* 2009, 10.1002/lary.20764:n/a-n/a.

118. Yan Y, Gordon WM, Wang D-Y. Nasal epiEPOS 2020 108 thelial repair and remodeling in physical injury, infection, and inflammatory diseases. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;21:263-70.

119. Watelet JB, Van Zele T, Gjomarkaj M, et al. Tissue remodelling in upper airways: where is the link with lower airway remodelling? *Allergy* 2006;61:1249-58.

120. Clay CC, Reader JR, Gerriets JE, Wang TT, Harrod KS, Miller LA. Enhanced viral replication and modulated innate immune responses in infant airway epithelium following H1N1 infection. *J Virol* 2014;88:7412-25.

121. Wang Z, Wan Y, Qiu C, et al. Recovery from severe H7N9 disease is associated with diverse response mechanisms dominated by CD8+ T cells. *Nature Communications* 2015;6:6833.

122. Andres-Terre M, McGuiere HM, Pouliot Y, et al. Integrated, Multi-cohort Analysis Identifies Conserved Transcriptional Signatures across Multiple Respiratory Viruses. *Immunity* 2015;43:1199-211.

123. Klinkhammer J, Schnepf D, Ye L, et al. IFN- λ prevents influenza virus spread from the upper airways to the lungs

and limits virus transmission. *eLife* 2018;7.

124. Huong TN, Yan Y, Jumat MR, et al. A sustained antiviral host response in respiratory syncytial virus infected human nasal epithelium does not prevent progeny virus production. *Virology* 2018;521:20-32.

125. Pedersen M, Sakakura Y, Winther B, Brofeldt S, Mygind N. Nasal mucociliary transport, number of ciliated cells, and beating pattern in naturally acquired common colds. *Eur J Respir Dis Suppl* 1983;128 (Pt 1):355- 65.

126. Kuiken T, van den Hoogen BG, van Riel DAJ, et al. Experimental human metapneumovirus infection of cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) results in virus replication in ciliated epithelial cells and pneumocytes with associated lesions throughout the respiratory tract. *Am J Pathol* 2004;164:1893-900.

127. Lopez-Souza N, Favoreto S, Wong H, et al. In vitro susceptibility to rhinovirus infection is greater for bronchial than for nasal airway epithelial cells in human subjects. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009;123:1384-90.e2.

128. Smith CM, Kulkarni H, Radhakrishnan P, et al. Ciliary dyskinesia is an early feature of respiratory syncytial virus infection. *The European Respiratory Journal* 2014;43:485- 96.

129. Jumat MR, Yan Y, Ravi LI, et al. Morphogenesis of respiratory syncytial virus in human primary nasal ciliated epithelial cells occurs at surface membrane microdomains that are distinct from cilia. *Virology* 2015;484:395-411.

130. Raphael GD, Baraniuk JN, Kaliner MA. How and why the nose runs. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1991;87:457-67.

131. Hoggard M, Wagner Mackenzie B, Jain R, Taylor MW, Biswas K, Douglas RG. Chronic Rhinosinusitis and the Evolving Understanding of Microbial Ecology in Chronic Inflammatory Mucosal Disease. *Clin Microbiol Rev* 2017;30:321-48.

132. Naclerio RM, Proud D, Lichtenstein LM, et al. Kinins are generated during experimental rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1988;157:133- 42.

133. Linden M, Greiff L, Andersson M, et al. Nasal cytokines in common cold and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1995;25:166-72. 134. Yuta A, Doyle WJ, Gaumond E, et al. Rhinovirus infection induces mucus hypersecretion. *Am J Physiol* 1998;274:L1017-23.

135. Villenave R, Thavagnanam S, Sarlang S, et al. In vitro modeling of respiratory syncytial virus infection of pediatric bronchial epithelium, the primary target of infection in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:5040-5.

136. Baños-Lara MDR, Piao B, Guerrero-Plata A. Differential mucin expression by respiratory syncytial virus and human metapneumovirus infection in human epithelial cells. *Mediators Inflamm* 2015;2015:347292.

137. Baos SC, Phillips DB, Wildling L, McMaster TJ, Berry M. Distribution of sialic acids on mucins and gels: a defense mechanism. *Biophys J* 2012;102:176-84.

138. Cohen M, Zhang X-Q, Senaati HP, et al. Influenza A penetrates host mucus by cleaving sialic acids with neuraminidase. *Virology* 2013;10:321.

139. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. *Front Microbiol* 2017;8:1041.

140. Gipson IK, Spurr-Michaud S, Tisdale A, Menon BB. Comparison of the transmembrane mucins MUC1 and MUC16 in epithelial barrier function. *PLoS One* 2014;9:e100393.

141. Kim KC. Role of epithelial mucins during airway infection. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:415-9. 142. Dhar P, McAuley J. The Role of the Cell Surface Mucin MUC1 as a Barrier to Infection and Regulator of Inflammation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2019;9.

143. McAuley JL, Corcilius L, Tan H-X, Payne RJ, McGuckin MA, Brown LE. The cell surface mucin MUC1 limits the severity of influenza A virus infection. *Mucosal Immunol* 2017;10:1581-93.

144. de Bentzmann S, Polette M, Zahm JM, et al. *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors delay airway epithelial wound repair by altering the actin cytoskeleton and inducing overactivation of epithelial matrix metalloproteinase-2. *Laboratory Investigation; Journal of Technical Methods and Pathology* 2000;80:209-19.

145. Passariello C, Schippa S, Conti C, et al. Rhinoviruses promote internalisation of *Staphylococcus aureus* into non-fully permissive cultured pneumocytes. *Microbes Infect* 2006;8:758-66.

146. van Cauwenberge P, Ingels K. Effects of viral and bacterial infection on nasal and sinus mucosa. *Acta Otolaryngol* 1996;116:316-21.

147. Min J-Y, Shin S-H, Kwon HJ, Jang YJ. Levocetirizine inhibits rhinovirus-induced bacterial adhesion to nasal epithelial cells through down-regulation of cell adhesion molecules. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2012;108:44-8.

148. Wang JH, Lee SH, Kwon HJ, Jang YJ. Clarithromycin inhibits rhinovirus-induced bacterial adhesions to nasal epithelial cells. *Laryngoscope* 2010;120:193-9.

149. Wang JH, Kwon HJ, Jang YJ. Rhinovirus enhances various bacterial adhesions to nasal epithelial cells simultaneously. *Laryngoscope* 2009;119:1406-11.

150. Jang YJ, Lee Y-H, Shin S-H. Rhinovirus-infected nasal polyp epithelial cells: effect on the activation and migration of eosinophils by airborne fungi. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2010;104:434-9.

151. Mahdavinia M, Keshavarzian A, Tobin MC, Landay AL, Schleimer RP. A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS). *Clinical and experimental allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2016;46:21-41.

152. Vareille M, Kieninger E, Edwards MR, Regamey N. The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses. *Clin Microbiol Rev* 2011;24:210-29.

153. Kudva A, Scheller EV, Robinson KM, et al. Influenza A inhibits Th17-mediated host defense against bacterial

- pneumonia in mice. *Journal of immunology* (Baltimore, Md: 1950) 2011;186:1666-74.
154. Diavatopoulos DA, Short KR, Price JT, et al. Influenza A virus facilitates *Streptococcus pneumoniae* transmission and disease. *FASEB Journal* 2010;24:1789-98.
 155. Marks LR, Davidson BA, Knight PR, Hakansson AP. Interkingdom signaling induces *Streptococcus pneumoniae* biofilm dispersion and transition from asymptomatic colonization to disease. *mBio* 2013;4.
 156. Deng Y, Yan Y, Tan KS, et al. MicroRNA-146a induction during influenza H3N2 virus infection targets and regulates TRAF6 levels in human nasal epithelial cells (hNECs). *Exp Cell Res* 2017;352:184-92.
 157. Grainge CL, Davies DE. Epithelial injury and repair in airways diseases. *Chest* 2013;144:1906-12.
 158. Luukkainen A, Puan KJ, Yusof N, et al. A Co-culture Model of PBMC and Stem Cell Derived Human Nasal Epithelium Reveals Rapid Activation of NK and Innate T Cells Upon Influenza A Virus Infection of the Nasal Epithelium. *Front Immunol* 2018;9:2514.
 159. Cui L, Zheng D, Lee YH, et al. Metabolomics Investigation Reveals Metabolite Mediators Associated with Acute Lung Injury and Repair in a Murine Model of Influenza Pneumonia. *Sci Rep* 2016;6:26076.
 160. Ivan FX, Rajapakse JC, Welsch RE, et al. Differential pulmonary transcriptomic profiles in murine lungs infected with low and highly virulent influenza H3N2 viruses EPOS 2020 109 reveal dysregulation of TREM1 signaling, cytokines, and chemokines. *Functional & integrative genomics* 2012;12:105-17.
 161. Ivan FX, Tan KS, Phoon MC, et al. Neutrophils infected with highly virulent influenza H3N2 virus exhibit augmented early cell death and rapid induction of type I interferon signaling pathways. *Genomics* 2013;101:101-12.
 162. Li N, Parrish M, Chan TK, et al. Influenza infection induces host DNA damage and dynamic DNA damage responses during tissue regeneration. *Cell Mol Life Sci* 2015;72:2973-88.
 163. Raval F, Nikolajczyk BS. The Bidirectional Relationship between Metabolism and Immune Responses. *Discoveries* 2013;1:e6.
 164. Thomas M, Yawn BP, Price D, Lund V, Mullol J, Fokkens W. EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 - a summary. *Prim Care Respir J* 2008;17:79-89.
 165. Steurer J, Held U, Bachmann LM, Holzmann D, Ott P, Miettinen OS. Clinical diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis, typical of experts. *J Eval Clin Pract* 2009;15:614-9.
 166. Ashworth M, Charlton J, Ballard K, Latinovic R, Gulliford M. Variations in antibiotic prescribing and consultation rates for acute respiratory infection in UK general practices 1995-2000. *Br J Gen Pract* 2005;55:603-8.
 167. Hansen JG. Management of acute rhinosinusitis in Danish general practice: a survey. *Clin Epidemiol* 2011;3:213-6.
 168. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin Proc* 2011;86:427-43.
 169. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;40 Suppl 2:S99-193.
 170. Klossek JM, Mesbah K. Presentation and treatment of acute maxillary sinusitis in general practice: a French observational study. *Rhinology* 2011;49:84-9.
 171. Hoffmans R, Schermer T, van Weel C, Fokkens W. Management of rhinosinusitis in Dutch general practice. *Prim Care Respir J* 2011;20:64-70.
 172. McQuillan L, Crane LA, Kempe A. Diagnosis and management of acute sinusitis by pediatricians. *Pediatrics* 2009;123:e193-8.
 173. Piatt JH, Jr. Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7:567-74.
 174. Kristo A, Uhari M. Timing of rhinosinusitis complications in children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:769-71.
 175. Hicks CW, Weber JG, Reid JR, Moodley M. Identifying and managing intracranial complications of sinusitis in children: a retrospective series. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:222-6.
 176. Wang DY, Wardani RS, Singh K, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology* 2011;49:264-71.
 177. Dykewicz MS. 7. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S520-9.
 178. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol* 1988;105:343-9.
 179. Williams Jr. JW, Simel DL, Roberts L, Samsa GP. Clinical evaluation for sinusitis. Making the diagnosis by history and physical examination. *Ann Intern Med* 1992;117:705-10.
 180. Spector S. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis *J Allergy Clin Immunol* 1998;dec:107-44.
 181. Damm M, Quante G, Jungehulsing M, Stennert E. Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2002;112:310-5.
 182. Benninger MS, Senior BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1175-9.
 183. Metson RB, Gliklich RE. Clinical outcomes in patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2000;110:24-8.
 184. Ebell MH, McKay B, Dale A, Guilbault R, Ermias Y. Accuracy of Signs and Symptoms for the Diagnosis of Acute Rhinosinusitis and Acute Bacterial Rhinosinusitis. *Ann Fam Med* 2019;17:164-72.
 185. Hansen JG, Højbjerg T, Rosborg J. Symptoms and signs in culture-proven acute maxillary sinusitis in a general practice population. *APMIS* 2009;117:724-9.
 186. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections

in primary care: comparison with computed tomography. *Fam Med* 1996;28:183-8.

187. Ebell MH, McKay B, Guilbault R, Ermias Y. Diagnosis of acute rhinosinusitis in primary care: a systematic review of test accuracy. *Br J Gen Pract* 2016;66:e612-e32.

188. Hansen JG, Lund E. The association between paranasal computerized tomography scans and symptoms and signs in a general practice population with acute maxillary sinusitis. *APMIS* 2011;119:44-8.

189. Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ* 1995;311:233-6.

190. Dilger AE, Peters AT, Wunderink RG, et al. Procalcitonin as a Biomarker in Rhinosinusitis: A Systematic Review. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2018;33:103-12.

191. Gwaltney Jr. JM, Gwaltney. Rhinovirus infection of the normal human airway. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:9.

192. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.

193. Kasapoglu F, Coskun H, Ozmen OA, Akalin H, Ener B. Acute invasive fungal rhinosinusitis: evaluation of 26 patients treated with endonasal or open surgical procedures. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:614-20.

194. Suslu AE, Ogretmenoglu O, Suslu N, Yucel OT, Onceri TM. Acute invasive fungal rhinosinusitis: our experience with 19 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:77-82.

195. Marshall AH, Jones NS, Robertson IJ. CSF rhinorrhoea: the place of endoscopic sinus surgery. *Br J Neurosurg* 2001;15:8-12.

196. Padua FG, Bezerra TF, Voegels RL, Bento RF. The efficacy of functional endoscopic sinus surgery in the evolution of fever of unknown origin in ICU patients. *Acta Otolaryngol* 2011;131:166-72.

197. Jardim Vieira FM, Nunes da Silva R, Stefanini R, et al. Safety of sphenoid aspiration for diagnosis and treatment of intensive care unit rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:389-91.

198. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD000247.

199. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, Del Mar CB, Glasziou PP, Heneghan CJ. Corticosteroids for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2016.

200. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009345.

201. Deckx L, De Sutter AI, Guo L, Mir NA, van Driel ML. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD009612.

202. Li S, Yue J, Dong BR, Yang M, Lin X, Wu T. Acetaminophen (paracetamol) for the common cold in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD008800.

203. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YW, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006362.

204. De Sutter AI, van Driel ML, Kumar AA, Lesslar O, Skrt A. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD004976.

205. AlBalawi ZH, Othman SS, Alfaleh K. Intranasal ipratropium bromide for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD008231.

206. King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD006821.

207. Singh AK, Gupta P, Verma N, et al. Fungal rhinosinusitis: Microbiological and histopathological perspective. *J Clin Diagnostic Res* 2017;11:DC10-DC2.

208. Quick M. Cochrane commentary: Probiotics for prevention of acute upper respiratory infection. *Explore: The Journal of Science and Healing* 2015;11:418-20.

209. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD000980. EPOS 2020 110

210. Quidel S, Gomez E, Bravo-Soto G, Ortigoza A. What are the effects of vitamin C on the duration and severity of the common cold? *Medwave* 2018;18:e7261.

211. Gomez E, Quidel S, Bravo-Soto G, Ortigoza A. Does vitamin C prevent the common cold? *Medwave* 2018;18:e7235.

212. Ran L, Zhao W, Wang J, et al. Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta-Analysis of 9 Randomized Controlled Trials. *BioMed Research International* 2018;2018:1837634.

213. Vorilhon P, Arpajou B, Vaillant Roussel H, Merlin E, Pereira B, Cabaillet A. Efficacy of vitamin C for the prevention and treatment of upper respiratory tract infection. A metaanalysis in children. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;21:21.

214. Simancas-Racines D, Franco JV, Guerra CV, Felix ML, Hidalgo R, Martinez-Zapata MJ. Vaccines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017.

215. Lee HK, Hwang IH, Kim SY, Pyo SY. The effect of exercise on prevention of the common cold: a meta-analysis of randomized controlled trial studies. *Korean Journal of Family Medicine* 2014;35:119-26.

216. Karsch-Volk M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD000530.

217. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2013:CD001364.

218. Hemila H, Petrus EJ, Fitzgerald JT, Prasad A. Zinc acetate lozenges for treating the common cold: an individual patient data metaanalysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:1393-8.

219. Hemila H, Fitzgerald JT, Petrus EJ, Prasad A. Zinc Acetate Lozenges May Improve the Recovery Rate of Common Cold Patients: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Open Forum Infectious Diseases* 2017;4:ofx059.
220. Koch AK, Klose P, Lauche R, et al. [A Systematic Review of Phytotherapy for Acute Rhinosinusitis]. *Forschende Komplementarmedizin (2006)* 2016;23:165-9.
221. Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Clinical efficacy of a herbal drug combination in acute viral rhinosinusitis. *MMW fortschritte der medizin* 2015;157:6-11.
222. Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology* 2012;50:417-26.
223. Vishnyakov VV, Sinkov DE. Herbal medicine as add-on therapy in acute Rhinosinusitis: results of an open randomized cohort study with the herbal combination Sinupret. *Zeitschrift für phytotherapie* 2013;34:262-5.
224. Popovich VI, Koshel IV. Sinupret as add-on therapy to saline irrigation for children with acute Post-Viral Rhinosinusitis. *Clinical Phytoscience* 2017;3.
225. Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Laryngoscope* 2004;114:738-42.
226. Tesche S, Metternich F, Sonnemann U, Engelke JC, Dethlefsen U. The value of herbal medicines in the treatment of acute nonpurulent rhinosinusitis. Results of a doubleblind, randomised, controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:1355-9.
227. Cáceres DD, Hancke JL, Burgos RA, S, berg F, Wikman GK. Use of visual analogue scale measurements (VAS) to assess the effectiveness of standardized *Andrographis paniculata* extract SHA-10 in reducing the symptoms of common cold. A randomized double blind-placebo study. *Phytomedicine* 1999;6:217-23.
228. Gabrielian ES, Shukarian AK, Goukasova GI, et al. A double blind, placebo-controlled study of *Andrographis paniculata* fixed combination Kan Jang in the treatment of acute upper respiratory tract infections including sinusitis. *Phytomedicine* 2002;9:589-97.
229. Hawkins J, Baker C, Cherry L, Dunne E. Black elderberry (*Sambucus nigra*) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Complement Ther Med* 2019;42:361-5.
230. Lund VJ, Grouin JM, Eccles R, Bouter C, Chabolle F. Efficacy of fusafungine in acute rhinopharyngitis: a pooled analysis. *Rhinology* 2004;42:207-12.
231. Fokkens WJJ, Lund VJJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12.
232. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxicillin in treatment of acute sinus infections in adults. *BMJ (clinical research ed)* 1996;313:325-9.
233. Hadley JA, Mösges R, Desrosiers M, Haverstock D, van Veenhuysen D, Herman- Gnjjidic Z. Moxifloxacin five-day therapy versus placebo in acute bacterial rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2010;120:1057-62.
234. Høsoien E, Lund AB, Vasseljen O. Similar effect of therapeutic ultrasound and antibiotics for acute bacterial rhinosinusitis: a randomised trial. *J Physiother* 2010;56:29-32.
235. Wald ER, Nash D, Eickhoff J. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. *Pediatrics* 2009;124:9-15.
236. Ragab A, Farahat T, Al-Hendawy G, Samaka R, Ragab S, El-Ghobashy A. Nasal saline irrigation with or without systemic antibiotics in treatment of children with acute rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:2178-86.
237. Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, Piccirillo JF. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:685-92.
238. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1289-95.
239. Merenstein D, Whittaker C, Chadwell T, Wegner B, D'Amico F. Are antibiotics beneficial for patients with sinusitis complaints? A randomized double-blind clinical trial. *J Fam Pract* 2005;54:144-51.
240. Haye R, Lingaas E, Høivik HO, Odegård T. Azithromycin versus placebo in acute infectious rhinitis with clinical symptoms but without radiological signs of maxillary sinusitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:309-12.
241. Lindbaek M, Kaastad E, Dølvik S, Johnsen U, Laerum E, Hjortdahl P. Antibiotic treatment of patients with mucosal thickening in the paranasal sinuses, and validation of cut-off points in sinus CT. *Rhinology* 1998;36:7-11.
242. Stalman W, van Essen GA, van der Graaf Y, de Melker RA. The end of antibiotic treatment in adults with acute sinusitis-like complaints in general practice? A placebocontrolled double-blind randomized doxycycline trial. *Br J Gen Pract* 1997;47:794-9.
243. van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ, et al. Primary-carebased randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. *Lancet* 1997;349:683-7.
244. Garbutt JM, Goldstein M, Gellman E, Shannon W, Littenberg B. A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis. *Pediatrics* 2001;107:619-25.
245. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Ilkko E, Koivunen P, Alho OP. Cefuroxime axetil versus placebo for children with acute respiratory infection and imaging evidence of sinusitis: a randomized, controlled trial. *Acta Paediatr* 2005;94:1208-13.
246. Khoshdel A, Panahande GR, Noorbakhsh MK, Malek Ahmadi MR, Lotfizadeh M, Parvin N. A comparison of the efficacy of amoxicillin and nasal irrigation in treatment of acute sinusitis in children. *Korean J Pediatr* 2014;57:479-83.
247. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* 2014;14:13.

248. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
249. Dolk FCK, Pouwels KB, Smith DRM, Robotham JV, Smieszek T. Antibiotics in primary care in England: which antibiotics are prescribed and for which conditions? *J Antimicrob Chemother* 2018;73:ii2-ii10.
250. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013 data: European Centre for Disease Prevention and Control, 2014. EPOS 2020 111
251. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. 2017. https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Final_2017_EAAD_ESAC-Net_Summary-edited%20-%20FINALwith%20erratum.pdf.
252. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2010;340:c2096.
253. Cordoba G, Siersma V, Lopez-Valcarcel B, et al. Prescribing style and variation in antibiotic prescriptions for sore throat: cross-sectional study across six countries. *BMC Fam Pract* 2015;16:7.
254. Lemiengre MB, Verbakel JY, Colman R, et al. Reducing inappropriate antibiotic prescribing for children in primary care: a cluster randomised controlled trial of two interventions. *Br J Gen Pract* 2018;68:e204-e10.
255. Vervloet M, Meulepas MA, Cals JWL, Eimers M, Van Der Hoek LS, Van Dijk L. Reducing antibiotic prescriptions for respiratory tract infections in family practice: results of a cluster randomized controlled trial evaluating a multifaceted peer-group-based intervention. *Npj primary care respiratory medicine* 2016;26.
256. van der Velden AW, Kuyvenhoven MM, Verheij TJM. Improving antibiotic prescribing quality by an intervention embedded in the primary care practice accreditation: The ARTI4 randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:257-63.
257. Rebnord IK, S, vik H, Batman Mjelle A, Hunskaar S. Out-of-hours antibiotic prescription after screening with C reactive protein: a randomised controlled study. *BMJ open* 2016;6.
258. Persell SD, Doctor JN, Friedberg MW, et al. Behavioral interventions to reduce inappropriate antibiotic prescribing: a randomized pilot trial. *BMC Infect Dis* 2016;16:373.
259. Meeker D, Linder JA, Fox CR, et al. Effect of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic Prescribing Among Primary Care Practices: a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:562-70.
260. Keith PK, Dymek A, Pfaar O, et al. Fluticasone furoate nasal spray reduces symptoms of uncomplicated acute rhinosinusitis: a randomised placebo-controlled study. *Prim Care Respir J* 2012;21:267-75.
261. Me l t zer EO, Gates D, Bacher t C. Mometasone furoate nasal spray increases the number of minimal-symptom days in patients with acute rhinosinusitis. *Annals of allergy, asthma and immunology* 2012;108:275-9.
262. Williamson IG, Rumsby K, Bengt S, et al. Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2487-96.
263. Bachert C, Meltzer EO. Effect of mometasone furoate nasal spray on quality of life of patients with acute rhinosinusitis. *Rhinology* 2007;45:190-6.
264. Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, Williams JW, Califf RM, Simel DL. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:3097-105.
265. Nayak AS, Settupane GA, Pedinoff A, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2002;89:271-8.
266. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Danzig MR. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:630-7.
267. Svensson J, Lundberg J, Olsson P, Stjerne P, Tennvall GR. Cost-effectiveness of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Primary Care Respiratory Journal* 2012;21:412-8.
268. Rahmati MB, Mohebi S, Shahmohammadi S, Rezai MS. Fluticasone nasal spray as an adjunct to Amoxicillin for acute sinusitis in children: a randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:3068-72.
269. Barlan IB, Erkan E, Bakir M, Berrak S, Basaran MM. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:598-601.
270. Venekamp RP, Thompson MJ, Hayward G, et al. Systemic corticosteroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014.
271. Venekamp RP, Bonten MJ, Rovers MM, Verheij TJ, Sachs AP. Systemic corticosteroid monotherapy for clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal* 2012;184:E751-7.
272. Ratau NP, Snyman JR, Swanepoel C. Shortcourse, low-dose oral betamethasone as an adjunct in the treatment of acute infective sinusitis: a comparative study with placebo. *Clin Drug Investig* 2004;24:577-82.
273. Klossek JM, Desmonts-Gohler C, Deslandes B, et al. Treatment of functional signs of acute maxillary rhinosinusitis in adults: Efficacy and tolerance of administration of oral prednisone for 3 days. [French]. *Presse Med* 2004;33:303-9.
274. Gehanno P, Beauvillain C, Bobin S, et al. Short therapy with amoxicillin-clavulanate and corticosteroids in acute sinusitis: results of a multicentre study in adults. *Scand J Infect Dis* 2000;32:679-84.
275. McCormick DP, John SD, Swischuk LE, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of decongestant-antihistamine for the treatment of sinusitis in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1996;35:457-60.
276. Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, et al. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1997;52:650-5.
277. Inanli S, Ozturk O, Korkmaz M, Tutkun A, Batman C. The effects of topical agents of fluticasone propionate,

oxymetazoline, and 3% and 0.9% sodium chloride solutions on mucociliary clearance in the therapy of acute bacterial rhinosinusitis in vivo. *Laryngoscope* 2002;112:320-5.

278. Adam P, Stiffman M, Blake Jr. RL, P A, M S, Blake RL J. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. *Arch Fam Med* 1998;7:39-43.

279. Rabago D, Zgierska A, Mundt M, Barrett B, Bobula J, Maberry R. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Fam Pract* 2002;51:1049-55.

280. Gelardi M, Mezzoli A, Fiorella ML, Carbonara M, Di Gioacchino M, Ciprandi G. Nasal irrigation with lavonase as ancillary treatment of acute rhinosinusitis: a pilot study. *J Biol Regul Homeost Agents* 2009;23:79-84.

281. Little P, Moore M, Kelly J, et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ : British Medical Journal* 2013;347:f6041.

282. Little P, Stuart B, Mullee M, et al. Effectiveness of steam inhalation and nasal irrigation for chronic or recurrent sinus symptoms in primary care: a pragmatic randomized controlled trial. *CMAJ* 2016;188:940-9.

283. Gomez Barreto D, De la Torre C, Alvarez A, et al. Safety and efficacy of OM-85-BV plus amoxicillin/clavulanate in the treatment of subacute sinusitis and in the prevention of recurrent infections in children: Seguridad Y Eficacia De Om-85-Bv Mas Amoxicilina/ Clavulanato En El Tratamiento De La Sinusitis S. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1998;26:17-22.

284. Friese KH, Zabolotnyi DI. Homeopathy in acute rhinosinusitis. A double-blind, placebo controlled study shows the efficiency and tolerability of a homeopathic combination remedy. [German]. *HNO* 2007;55:271-7.

285. Zabolotnyi DI, Kneis KC, Richardson A, et al. Efficacy of a complex homeopathic medication (Sinfrontal) in patients with acute maxillary sinusitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Explore (new york, NY)* 2007;3:98-109.

286. Kneis KC, Gandjour A. Economic evaluation of Sinfrontal in the treatment of acute maxillary sinusitis in adults. *Applied health economics and health policy* 2009;7:181-91.

287. Ponikau JU, Hamilos DL, Barreto A, et al. An exploratory trial of *Cyclamen europaeum* extract for acute rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2012;122:1887-92.

288. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis--results of a doubleblind, randomized multicenter study compared with placebo. *Laryngorhinotologie* 1997;76:23-7.

289. Neubauer N, MÄrç RW. Placebo-controlled, randomized double-blind clinical trial with Sinupret sugar coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and deconEPOS 2020 112 gestant nasal drops in acute sinusitis. *Phyto-medicine* 1994;1:177-81.

290. Pfaar O, Mullol J, Anders C, Hormann K, Klimek L. *Cyclamen europaeum* nasal spray, a novel phytotherapeutic product for the management of acute rhinosinusitis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology* 2012;50:37-44.

291. Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Rhinology* 2009;47:51-8.

292. Timmer A, Gunther J, Rucker G, Motschall E, Antes G, Kern WV. *Pelargonium sidoides* extract for acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006323.

293. Passali D, Loglisci M, Passali GC, Cassano P, Rodriguez HA, Bellussi LM. A prospective open-label study to assess the efficacy and safety of a herbal medicinal product (Sinupret) in patients with acute rhinosinusitis. *ORL; Journal for Oto-rhino-laryng and its Related Specialties* 2015;77:27-32.

294. Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014.

295. Myint TT, Madhava H, Balmer P, et al. The impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease: a literature review. *Adv Ther* 2013;30:127-51.

296. Benninger MS. Acute bacterial rhinosinusitis and otitis media: changes in pathogenicity following widespread use of pneumococcal conjugate vaccine. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138:274-8.

297. Brook I, Gober AE. Frequency of recovery of pathogens from the nasopharynx of children with acute maxillary sinusitis before and after the introduction of vaccination with the 7-valent pneumococcal vaccine. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:575-9.

298. Marom T, Alvarez-Fernandez PE, Jennings K, Patel JA, McCormick DP, Chonmaitree T. Acute bacterial sinusitis complicating viral upper respiratory tract infection in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:803-8.

299. Ciofalo A, de Vincentiis M, Zambetti G, et al. Olfactory dysfunction in acute rhinosinusitis: intranasal sodium hyaluronate as adjuvant treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:803-8.

300. Unuvar E, Tamay Z, Yildiz I, et al. Effectiveness of erdoesteine, a second generation mucolytic agent, in children with acute rhinosinusitis: a randomized, placebo controlled, double-blinded clinical study. *Acta Paediatr* 2010;99:585-9.

301. Hansen FS, Hoffmans R, Georgalas C, Fokkens WJ. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. *Fam Pract* 2012;29:147-53.

302. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12.

303. Wyler B, Mallon WK. Sinusitis Update. *Emerg Med Clin North Am* 2019;37:41-54.

304. Mehta VJ, Ling JD, Mawn LA. Socioeconomic Disparities in the Presentation of Acute Bacterial Sinusitis Complications in the Pediatric Population. *Semin Ophthalmol* 2016;31:405-8.

305. Quraishi H, Zevallos JP. Subdural empyema as a complication of sinusitis in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1581-6.

306. Domville-Lewis C, Friedland PL, Santa Maria PL. Pott's puffy tumour and intracranial complications of frontal sinusitis in pregnancy. *J Laryngol Otol* 2013;127 Suppl 1:S35-8.
307. Gilbey P, McGruthers L, Morency AM, Shrim A. Rhinosinusitis-related quality of life during pregnancy. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:283-6.
308. Lal D, Jategaonkar AA, Borish L, et al. Management of rhinosinusitis during pregnancy: systematic review and expert panel recommendations. *Rhinology* 2016;54:99- 104.
309. Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *Laryngoscope* 1970;80:1414-28.
310. Sultesz M, Csakanyi Z, Majoros T, Farkas Z, Katona G. Acute bacterial rhinosinusitis and its complications in our pediatric otolaryngological department between 1997 and 2006. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:1507-12.
311. Tachibana T, Kariya S, Orita Y, et al. Factors that prolong the duration of recovery in acute rhinosinusitis with orbital complications. *Acta Otolaryngol* 2019;139:52-6.
312. Chaiyasate S, Fooanant S, Navacharoen N, Roongrotwattanasiri K, Tantilipikorn P, Patumanond J. The complications of sinusitis in a tertiary care hospital: types, patient characteristics, and outcomes. *Int J Otolaryngol* 2015;2015:709302.
313. Eufinger H, Machtens E. Purulent pansinusitis, orbital cellulitis and rhinogenic intracranial complications. *J Craniomaxillofac Surg* 2001;29:111-7.
314. Miah MS, Nix P, Koukoulis A, Sandoe J. Microbial causes of complicated acute bacterial rhinosinusitis and implications for empirical antimicrobial therapy. *J Laryngol Otol* 2016;130:169-75.
315. Mortimore S, Wormald PJ. The Groote Schuur hospital classification of the orbital complications of sinusitis. *J Laryngol Otol* 1997;111:719-23.
316. Oxford LE, McClay J. Complications of acute sinusitis in children. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2005;133:32-7.
317. Sedaghat AR, Wilke CO, Cunningham MJ, Ishman SL. Socioeconomic disparities in the presentation of acute bacterial sinusitis complications in children. *Laryngoscope* 2014;124:1700-6.
318. Lee WH, Kim JW, Lim JS, Kong IG, Choi HG. Chronic rhinosinusitis increases the risk of hemorrhagic and ischemic stroke: A longitudinal follow-up study using a national sample cohort. *PLoS One* 2018;13:e0193886.
319. Sharma S, Josephson GD. Orbital complications of acute sinusitis in infants: a systematic review and report of a case. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:1070-3.
320. Capra G, Liming B, Boseley ME, Brigger MT. Trends in orbital complications of pediatric rhinosinusitis in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:12-7.
321. Torretta S, Guastella C, Marchisio P, et al. Sinonasal-Related Orbital Infections in Children: A Clinical and Therapeutic Overview. *J Clin Med* 2019;8.
322. El Mograbi A, Ritter A, Najjar E, Soudry E. Orbital Complications of Rhinosinusitis in the Adult Population: Analysis of Cases Presenting to a Tertiary Medical Center Over a 13-Year Period. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2019;128:563-8.
323. Schollin Ask L, Hultman Dennis S, Stjarne P, et al. Most preschool children hospitalised for acute rhinosinusitis had orbital complications, more common in the youngest and among boys. *Acta Paediatr* 2017;106:268-73.
324. Clayman GL, Adams GL, Paugh DR, Koopmann Jr. CF. Intracranial complications of paranasal sinusitis: a combined institutional review. *Laryngoscope* 1991;101:234- 9.
325. Wan Y, Shi G, Wang H. Treatment of Orbital Complications Following Acute Rhinosinusitis in Children. *Balkan Med J* 2016;33:401-6.
326. Georgakopoulos CD, Eliopoulou MI, Stasinou S, Exarchou A, Pharmakakis N, Varvarigou A. Periorbital and orbital cellulitis: a 10-year review of hospitalized children. *Eur J Ophthalmol* 2010;20:1066-72.
327. Mekhitarian Neto L, Pignatari S, Mitsuda S, Fava AS, Stamm A. Acute sinusitis in children: a retrospective study of orbital complications. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007;73:75-9.
328. Dennison SH, Ask LS, Eriksson M, et al. Serious complications due to acute rhinosinusitis in children up to five years old in Stockholm, Sweden - Still a challenge in the pneumococcal conjugate vaccine era. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;121:50-4.
329. Pena MT, Preciado D, Orestes M, Choi S. Orbital complications of acute sinusitis: changes in the post-pneumococcal vaccine era. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:223-7.
330. Chen J-H, Chen M-C, Ho Y-H, Chong P-N. A rare case of septic cavernous sinus thrombosis as a complication of sphenoid sinusitis. *Tzu Chi Medical Journal* 2019;31:63.
331. Park HW. Orbital superiosteal hematoma associated with sinus infection. *Rhinology Journal* 2010;48. 332. Rimal D. An unusual presentation of sphenoid sinusitis with septicaemia in a healthy young adult. *Emergency Medicine Journal EPOS* 2020 113 2006;23:e36-e.
333. Al-Madani MV, Khatatbeh AE, Rawashdeh RZ, Al-Khtoum NF, Shawagfeh NR. The prevalence of orbital complications among children and adults with acute rhinosinusitis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013;79:716-9.
334. Chang YS, Chen PL, Hung JH, et al. Orbital complications of paranasal sinusitis in Taiwan, 1988 through 2015: Acute ophthalmological manifestations, diagnosis, and management. *PLoS One* 2017;12:e0184477.
335. Radovani P, Vasili D, Xhelili M, Dervishi J. Orbital complications of sinusitis. *Balkan Med J* 2013;30:151-4.
336. Dankbaar JW, van Bommel AJ, Pameijer FA. Imaging findings of the orbital and intracranial complications of acute bacterial rhinosinusitis. *Insights Imaging* 2015;6:509-18.
337. Ho CF, Huang YC, Wang CJ, Chiu CH, Lin TY. Clinical analysis of computed tomography- staged orbital cellulitis in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40:518-24.
338. Eviatar E, Gavriel H, Pitaro K, Vaiman M, Goldman M, Kessler A. Conservative treatment in rhinosinusitis orbital

- complications in children aged 2 years and younger. *Rhinology* 2008;46:334-7.
339. Constantin F, Niculescu PA, Petre O, et al. Orbital cellulitis and brain abscess - rare complications of maxillo-spheno-ethmoidal rhinosinusitis. *Rom J Ophthalmol* 2017;61:133-6.
340. Sanan A, Shumrick C, Nyquist G, Rosen M. Intra-optic nerve abscess: A rare complication of acute sinusitis. *Otolaryngology Case Reports* 2017;2:13-5.
341. Gavriel H, Jabarin B, Israel O, Eviatar E. Conservative Management for Subperiosteal Orbital Abscess in Adults: A 20-Year Experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2018;127:162-6.
342. Hoxworth JM, Glastonbury CM. Orbital and intracranial complications of acute sinusitis. *Neuroimaging Clin N Am* 2010;20:511-26.
343. Huang SF, Lee TJ, Lee YS, Chen CC, Chin SC, Wang NC. Acute rhinosinusitis-related orbital infection in pediatric patients: a retrospective analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;120:185-90.
344. Jabarin B, Marom T, Gavriel H, Eviatar E, Pitaro J. Orbital complications secondary to acute rhinosinusitis in toddlers: A unique age group. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;121:46-9.
345. Siedek V, Kremer A, Betz CS, Tschiesner U, Berghaus A, Leunig A. Management of orbital complications due to rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:1881-6.
346. Trivic A, Cevik M, Folic M, et al. Management of Orbital Complications of Acute Rhinosinusitis in Pediatric Patients: A 15-Year Single-Center Experience. *Pediatr Infect Dis J* 2019, 10.1097/INF.0000000000002414.
347. Jones NS, Walker JL, Bassi S, Jones T, Punt J. The intracranial complications of rhinosinusitis: can they be prevented? *Laryngoscope* 2002;112:59-63.
348. Oxford LE, McClay J. Medical and surgical management of subperiosteal orbital abscess secondary to acute sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1853-61.
349. Younis RT, Lazar RH, Anand VK. Intracranial complications of sinusitis: a 15-year review of 39 cases. *Ear Nose Throat J* 2002;81:636-8,40-42,44.
350. Wong SJ, Levi J. Management of pediatric orbital cellulitis: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;110:123-9.
351. Todman MS, Enzer YR. Medical management versus surgical intervention of pediatric orbital cellulitis: the importance of subperiosteal abscess volume as a new criterion. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2011;27:255-9.
352. Ismi O, Vayisoğlu Y, Bal KK, Helvacı I, Görür K, Özcan C. Surgical Treatment of Rhinosinusitis-Related Orbital Complications Affecting Irreversible Blindness. *J Craniofac Surg* 2018;29:1294-9.
353. Albu S, Tomescu E, Bassam S, Merca Z. Intracranial complications of sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001;55:265-72.
354. Bayonne E, Kania R, Tran P, Huy B, Herman P. Intracranial complications of rhinosinusitis. A review, typical imaging data and algorithm of management*. *Rhinology* 2009;47:59-65.
355. DelGaudio JM, Evans SH, Sobol SE, Parikh SL. Intracranial complications of sinusitis: what is the role of endoscopic sinus surgery in the acute setting. *Am J Otolaryngol* 2010;31:25-8.
356. Gallagher RM, Gross CW, Phillips CD. Suppurative intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope* 1998;108:1635-42.
357. Germiller J, Monin D, Sparano A, Tom L. Intracranial Complications of Sinusitis in Children and Adolescents and Their Outcomes *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 2006;132:969-76.
358. Patel AB, Hoxworth JM, Lal D. Orbital Complications Associated with the Treatment of Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2015;48:749-68.
359. Garin A, Thierry B, Leboulangier N, et al. Pediatric sinogenic epidural and subdural empyema: The role of endoscopic sinus surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:1752-60.
360. Suzuki N, Suzuki M, Araki S, Sato H. A case of multiple cranial nerve palsy due to sphenoid sinusitis complicated by cerebral aneurysm. *Auris Nasus Larynx* 2005;32:415-9.
361. Schupper AJ, Jiang W, Coulter MJ, Brigger M, Nation J. Intracranial complications of pediatric sinusitis: Identifying risk factors associated with prolonged clinical course. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;112:10-5.
362. Kou YF, Killeen D, Whitemore B, et al. Intracranial complications of acute sinusitis in children: The role of endoscopic sinus surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;110:147-51.
363. Giannoni CM, Stewart MG, Alford EL. Intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope* 1997;107:863-7.
364. Hamill CS, Sykes KJ, Harrison CJ, Weatherly RA. Infection rates of MRSA in complicated pediatric rhinosinusitis: An up to date review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;104:79-83.
365. Deutschmann MW, Livingstone D, Cho JJ, Vanderkooij OG, Brookes JT. The significance of *Streptococcus anginosus* group in intracranial complications of pediatric rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:157-60.
366. Khamassi K, Mahfoudhi M, Ben Yahia A, et al. Management of Intracranial Complications of Sinusitis. *Open Journal of Clinical Diagnostics* 2015;5:86-95.
367. Mulvey CL, Kiell EP, Rizzi MD, Buzi A. The Microbiology of Complicated Acute Sinusitis among Pediatric Patients: A Case Series. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;160:712-9.
368. Ogunleye AO, Nwaorgu OG, Lasisi AO. Complications of sinusitis in Ibadan, Nigeria. *West Afr J Med* 2001;20:98-101.
369. van der Poel NA, Mourits MP, de Win MML, Coutinho JM, Dijkers FG. Prognosis of septic cavernous sinus thrombosis remarkably improved: a case series of 12 patients and literature review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275:2387-95.

370. Lize F, Verillaud B, Vironneau P, et al. Septic cavernous sinus thrombosis secondary to acute bacterial sinusitis: a retrospective study of seven cases. *Am J Rhinol Allergy* 2015;29:e7-12.
371. Ball SL, Carrie S. Complications of rhinosinusitis. *BMJ* 2016;352:i795.
372. Leong SC. Minimally Invasive Surgery for Pott's Puffy Tumor: Is It Time for a Paradigm Shift in Managing a 250-Year-Old Problem? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2017;126:433-7.
373. Josephson JS, Rosenberg SI. Sinusitis. *Clin Symp* 1994;46:1-32.
374. Uijen JH, Bindels PJ, Schellevis FG, van der Wouden JC. ENT problems in Dutch children: trends in incidence rates, antibiotic prescribing and referrals 2002-2008. *Scand J Prim Health Care* 2011;29:75-9.
375. Oskarsson JP, Halldorsson S. [An evaluation of diagnosis and treatment of acute sinusitis at three health care centers]. *Laeknabladid* 2010;96:531-5.
376. Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, et al. Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S829-48.
377. Bhattacharyya N. Contemporary assessment of the disease burden of sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:392-5.
378. Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology* 2007;Suppl. 20:1- 136.
379. Cherry DK, Woodwell DA, Rechsteiner EA. In National ambulatory medical care survey: EPOS 2020 2005 summary., Hyattsville, 2007.
380. Louie JK, Hacker JK, Gonzales R, et al. Characterization of viral agents causing acute respiratory infection in a San Francisco University Medical Center Clinic during the influenza season. *Clin Infect Dis* 2005;41:822-8.
381. Varonen H, Rautakorpi UM, Huikko S, et al. Management of acute maxillary sinusitis in Finnish primary care. Results from the nationwide MIKSTRA study. *Scand J Prim Health Care* 2004;22:122-7.
382. Rautakorpi UM, Klaukka T, Honkanen P, et al. Antibiotic use by indication: a basis for active antibiotic policy in the community. *Scand J Infect Dis* 2001;33:920-6.
383. Nicoli TK, Oinas M, Niemela M, Makitie AA, Atula T. Intracranial Suppurative Complications of Sinusitis. *Scand J Surg* 2016;105:254-62.
384. Piatt Jr. JH. Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7:567-74.
385. Li N, Yu LG, Chen M, Yang L, Qin ZR, Jiang Y. [Clinical analysis of orbital complications due to rhinosinusitis in 28 cases]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2017;52:664-9.
386. Abou-Al-Shaar H, Mulvaney G, Alzhani G, Gozal Y, Oakley G, Couldwell W. Nocardial clival osteomyelitis secondary to sphenoid sinusitis: an atypical skull base infection. *Acta Neurochir* 2019;161:529-34.
387. Fabre C, Atallah I, Wroblewski I, Righini CA. Maxillary sinusitis complicated by stroke. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2018;135:449-51.
388. Righini CA, Bing F, Bessou P, Boubagra K, Rey E. An acute ischemic stroke secondary to sphenoid sinusitis. *Ear Nose Throat J* 2009;88:E23-8.
389. Korkmaz M, Güven M, Asil K. An Unusual Complication of Acute Sinusitis: Isolated Unilateral Ptosis. *Annals of Otolaryngology and Rhinology* 2017;4:1178.
390. H u t h M E , C a v e r s a c c i o M D . Thrombophlebitis of the temporal vein as an extracranial complication of acute bacterial rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J* 2015;94:E48-51.
391. Tien DA, Krakovitz P, Anne S. Nasal septal abscess in association with pediatric acute rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;91:27-9.
392. Jurkiewicz D, Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngologia Polska* 2018;72:1-8.
393. Gradoni P, Fois P. Nasal septal abscess complicating isolated acute sphenoiditis: case report and literature review. *B-ent* 2010;6:303-5.
394. Nomura K, Honkura Y, Ozawa D, et al. Endoscopic drainage of orbital subperiosteal hematoma secondary to acute rhinosinusitis in a child. *Tohoku J Exp Med* 2014;233:171-4.
395. Yim HB, Yoo YS, Oh SH, Lee NY. An unusual case of an orbital abscess secondary to contralateral sinusitis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2013;29:e142-3.
396. Chan KH, Kraai TL, Richter GT, Wetherall S, Todd JK. Toxic shock syndrome and rhinosinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:538-42.
397. Patel N, Khalil HM, Amirfeyz R, Kaddour HS. Lacrimal gland abscess complicating acute sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:917-9.
398. Mirza S, Lobo CJ, Counter P, Farrington WT. Lacrimal gland abscess: an unusual complication of rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2001;63(6):379- 81.
399. Sidwell RU, Patel NN, Francis N, Staughton RC. Pyoderma gangrenosum of the eyelid and acute rhinosinusitis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:680-2.
400. Sahjpal RL, Lee DH. Infratentorial subdural empyema, pituitary abscess, and septic cavernous sinus thrombophlebitis secondary to paranasal sinusitis: case report. *Neurosurgery* 1999;44:864-6; discussion 6-8.
401. Gwaltney Jr. JM, Hendley JO, Simon G, Jordan Jr. WS. Rhinovirus infections in an industrial population. II. Characteristics of illness and antibody response. *JAMA* 1967;202:494-500.
402. Hawke K, van Driel ML, Buffington BJ, McGuire TM, King D. Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018;4:CD005974.

ЗДРАВЕТО Е
ЦЕННОСТ



NOBEL

NOBEL PHARMA, 1415 София, Околовръстен път 3, тел: (+359 2) 962 62 80; (+359 2) 962 90 35
факс: (+359 2) 962 90 36, e-mail: info@nobelpharma.bg



The Freedom to Breathe



ERS 2023

JUNE 17-20, 2023

SOFIA, BULGARIA



In conjunction with
22nd Congress
of International
Rhinologic Society (IRS)



40th International
Symposium of
Infection and Allergy
of the Nose (SIAN)

OF THE EUROPEAN
RHINOLOGIC SOCIETY

29TH CONGRESS

