

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.216.1-002.828(043.2)

GARIUC Lucia

**FUNCȚIA EPITELIULUI MUCOCILIAR LA PACIENȚI CU
FUNGUS BALL AL SINUSULUI MAXILAR**

321.16 - Otorinolaringologie

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2020

Teza a fost elaborată la Catedra Otorinolaringologie a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Timișanu” și în secția Otorinolaringologie a IMSP Spitalul Clinic Republican ”Timofei Moșneaga”.

Conducător

SANDUL Alexandru

doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

_____ *semnătura*

Conducător prin cotutelă

KARPISCHENKO Serghei

doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

_____ *semnătura*

Membrii comisiei de îndrumare:

SARAFOLEANU Codruț

doctor în științe medicale,
profesor universitar

_____ *semnătura*

ONEA Emilian

doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

_____ *semnătura*

IAROVOI Liviu

doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

_____ *semnătura*

Susținerea va avea loc la 29.01.2021 ora 14.00 în regim online: meet.google.com/ggh-fkpi-utz în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 14.12.2020 (*proces verbal nr. 13 din 14.12.2020*).

Compența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

MANIUC Mihail

doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

_____ *semnătura*

CABAC Vasile

doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

_____ *semnătura*

Membrii:

SANDUL Alexandru

doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

_____ *semnătura*

KARPISCHENKO Serghei

doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

_____ *semnătura*

PASSALI Desiderio

doctor în științe medicale,
profesor universitar

_____ *semnătura*

SARAFOLEANU Codruț

doctor în științe medicale,
profesor universitar

_____ *semnătura*

FOCA Ecaterina

doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

_____ *semnătura*

Autor

GARIUC Lucia

_____ *semnătura*

CUPRINS

ADNOTARE	4
SUMMARY	5
АННОТАЦИЯ	6
LISTA ABREVIERILOR	7
INTRODUCERE	8
1. RINOSINUZITELE FUNGICE	12
1.1. Criterii generale de etiologie, fiziopatologie, diagnostic și tratament a rinosinuzitelor fungice	12
1.2. Diagnosticul și managementul contemporan ale rinosinuzitelor fungice non-invazive	18
1.2.1. <i>Fungus ball</i> al sinusurilor paranasale	18
1.2.2. Rinosinuzita fungică alergică	24
1.3. Particularitățile clinice de diagnostic și tratament ale rinosinuzitelor fungice Invazive	29
2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU	36
2.1. Caracteristica generală a metodologiei de cercetare	36
2.2. Caracteristica generală a loturilor de studiu	39
2.3. Metode de investigații și tratament	40
2.4. Metode de procesare statistică a rezultatelor	45
3. DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU <i>FUNGUS BALL</i> AL SINUSULUI MAXILAR	48
3.1. Ponderea <i>fungus ball</i> al sinusului maxilar în varietatea afecțiunilor Rinosinuzale	48
3.2. Pacienții cu <i>fungus ball</i> al sinusului maxilar tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice)	49
3.3. Pacienții cu <i>fungus ball</i> al sinusului maxilar tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice, Sinupret extract oral până și după FESS)	61
3.4. Eficiența tratamentului pacienților cu <i>fungus ball</i> al sinusului maxilar tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice sau lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice, Sinupret extract oral până și după FESS)	73
4. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	82
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE	108
BIBLIOGRAFIE	110
LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI	123
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	129

ADNOTARE

Gariuc Lucia

„Funcția epitelului mucociliar la pacienți cu *fungus ball* al sinusului maxilar”

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău 2020

Structura tezei: lucrarea este expusă pe 122 de pagini de text imprimat, constă din introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice și indice bibliografic cu 260 de referințe, include 39 de figuri și 8 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 22 de lucrări științifice, inclusiv 1 compendiu didactic, 2 articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale, 9 publicații fără coautori și 8 publicații în ediții recenzate.

Cuvinte cheie: rinosinuzită fungică, *fungus ball*, examen micologic, examen microbiologic, examen histomorfologic, alergii, invaziv, epiteliu mucociliar nazal, microscopie optică

Domeniul de studiu și obiectivele lucrării. Rinosinuzita fungică rămâne o patologie controversată în pofida tuturor studiilor care s-au desfășurat în ultimii ani, cu fiziopatologie confuză, cunoștințe incomplete despre epidemiologie și micologia medicală. Reieșind din cele menționate, ne-am propus următorul **scop al lucrării** – studierea prospectivă comparativă a particularităților microbiologice, histomorfologice și funcționalității epitelului ciliat pseudostratificat nazal in vitro la pacienții cu *fungus ball* al sinusului maxilar pentru optimizarea protocolului de diagnostic și tratament. Pentru realizarea scopului au fost prevăzute următoarele **obiective de explorare:** studiul ponderii *fungus ball* al sinusului maxilar în varietatea afecțiunilor rinosinuzale; determinarea funcționalității epitelului mucociliar in vitro (microscopie optică) și particularităților histomorfologice la pacienții cu *fungus ball* al sinusului maxilar; stabilirea diversității agenților microbiologici implicați în *fungus ball* al sinusului maxilar; elaborarea unui algoritm de diagnostic și tratament standardizat pentru pacienții cu *fungus ball* al sinusului maxilar.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute: analiza caracteristicii formelor clinice și diversității agenților microbiologici implicați în *fungus ball* al sinusului maxilar; estimarea importanței și eficienței microscopiei optice și examinărilor histomorfologice în abordarea clinică a pacienților cu *fungus ball* al sinusului maxilar; studierea evoluției în dinamică a stării funcționale nazale și epitelului ciliat pseudostratificat nazal in vitro la pacienții cu *fungus ball* al sinusului maxilar pentru ajustarea corectă a protocolului de diagnostic și tratament; propunerea criteriilor de tratament conservativ ale *fungus ball* al sinusului maxilar, complementar tratamentului chirurgical, în dependență de funcționalitatea epitelului mucociliar; efectuarea monitorizării exigente privind evoluția și pronosticul pacienților cu *fungus ball* al sinusului maxilar, în funcție de metodele de tratament conservativ, asociat tratamentului chirurgical.

Valoarea aplicativă a lucrării constă în elaborarea algoritmului de diagnostic și tratament standardizat pentru pacienții cu *fungus ball* al sinusului maxilar și implementarea acestuia în protocolul clinic național.

Implementarea rezultatelor științifice. Principalele rezultate ale studiului sunt aplicate în procesul didactic al Catedrei Otorinolaringologie a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și în activitatea curativă a secției Chirurgie funcțională, fonoaudiologie și recuperare otorinolaringologică a Instituției Medico-Sanitare Publice Spitalul Clinic Republican ”Timofei Moșneaga”.

SUMMARY

Gariuc Lucia

„Function of the mucociliary epithelium in patients with *fungus ball* of the maxillary sinus”

Doctoral thesis in medical sciences, Chisinau 2020

Thesis structure: the paper is presented on 122 pages of printed text, consists of introduction, 4 chapters, general conclusions, practical recommendations and bibliographic index with 260 references, includes 39 figures and 8 tables. The obtained results are published in 22 scientific papers, including 1 didactic compendium, 2 articles in ISI journals, SCOPUS and other international databases, 9 publications without co-authors and 8 publications in reviewed editions.

Keywords: fungal rhinosinusitis, *fungus ball*, mycological examination, microbiological examination, histopathological examination, allergy, invasive, nasal mucocilliary epithelium, optical microscopy.

Field of study and paper objectives. Fungal rhinosinusitis remains a controversial pathology despite all the studies that have been carried out in recent years, with confusing pathophysiology, incomplete knowledge of epidemiology and medical mycology. Based on the above, we set the next **research purpose** – prospective comparative study of microbiological, histopathological features and functionality of nasal pseudostratified ciliated epithelium in vitro in patients with maxillary *fungus ball* to optimize the diagnosis and treatment protocol. For achieving this goal, the following **research objectives** were established: the study of the morbidity rate of *fungus ball* of the maxillary sinus in the variety of rhinosinusal diseases; determination of the functionality of the mucociliary epithelium in vitro (optical microscopy) and histopathological characteristics in patients with *fungus ball* of the maxillary sinus; establishing the diversity of microbiological agents involved in the *fungus ball* of the maxillary sinus; development of a standardized diagnostic and treatment algorithm for patients with maxillary *fungus ball*.

The novelty and scientific originality of the obtained results: the analysis of the characteristic of the clinical forms and the diversity of the microbiological agents involved in the *fungus ball* of the maxillary sinus; estimating the importance and effectiveness of optical microscopy and histopathological examinations in the clinical approach of patients with *fungus ball* of the maxillary sinus; studying the evolution in dynamics of the nasal functional state and the nasal pseudostratified ciliated epithelium in vitro in patients with *fungus ball* of the maxillary sinus for the correct adjustment of the diagnosis and treatment protocol; proposing the criteria for conservative treatment of the *fungus ball* of the maxillary sinus, complementary to the surgical treatment, depending on the functionality of the mucociliary epithelium; performing monitoring on the evolution and prognosis of patients with *fungus ball* of the maxillary sinus, depending on the methods of conservative treatment associated with surgical treatment.

The applicative value of the paper consists in the elaboration of the standardized diagnosis and treatment algorithm for patients with fungus ball of the maxillary sinus and its implementation in the national clinical protocol.

Implementation of scientific results. The main results of the study are applied in the teaching process of the Department of Otorhinolaryngology of the Public Institution State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu” and in the curative activity of the Department of Functional Surgery, Speech Therapy and Otorhinolaryngological Recovery of the Public Medical Institution “Timofei Mosneaga”.

АННОТАЦИЯ

Гарюк Лючия

“Функция мукоцилиарного эпителия у больных грибковым телом верхнечелюстной пазухи”

Докторская диссертация по медицинским наукам, Кишинев 2020

Структура диссертации: научная работа представлена на 122 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, общих выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя на 260 ссылок, включает 39 рисунков и 8 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 22 научных статьях, включая 1 дидактический сборник, 2 статьи в журналах ISI, SCOPUS и других международных базах данных, 9 публикаций без соавторов и 8 публикаций в рецензируемых изданиях.

Ключевые слова: грибковый риносинусит, грибковое тело, микологическое исследование, микробиологическое исследование, гистоморфологическое исследование, аллергия, инвазивный, мукоцилиарный эпителий носа, оптическая микроскопия.

Область исследования и задачи статьи. Грибковые риносинуситы остаются спорной патологией, несмотря на все исследования, которые были проведены в последние годы, с сложной патофизиологии, неполное знание эпидемиологии и медицинской микологии. На основании вышеизложенного мы поставили следующую **цель работы** – проспективное сравнительное исследование микробиологических, гистоморфологических особенностей и функциональности псевдостратифицированного мерцательного эпителия носа *in vitro*–у пациентов с грибковым телом верхнечелюстной пазухи с целью оптимизации диагностики и протокола лечения. Для достижения поставленной цели были поставлены следующие исследовательские задачи: изучение заболеваемости грибкового тела верхнечелюстной пазухи в разнообразии риносинусных заболеваний; определение функциональности мукоцилиарного эпителия *in vitro* (оптическая микроскопия) и гистоморфологических особенностей у пациентов с грибковым телом верхнечелюстной пазухи; установление разнообразия микробиологических агентов, поражающих грибковое тело верхнечелюстной пазухи; разработка стандартизированного алгоритма диагностики и лечения пациентов с грибковым телом верхнечелюстной пазухи.

Новизна и научная оригинальность полученных результатов: анализ клинических форм и разнообразия микробиологических агентов, поражающих грибковое тело верхнечелюстной пазухи; оценка важности и эффективности электронной микроскопии и гистоморфологических исследований в клинической практике пациентов с данной патологией; изучение динамики функционального состояния носа и псевдостратифицированного мерцательного эпителия носа *in vitro* для правильной корректировки диагностики и протокола лечения; предложить критерии консервативного лечения грибкового тела верхнечелюстной пазухи, дополняющего хирургическое лечение, в зависимости от функциональности мукоцилиарного эпителия; выполнение наблюдения за развитием и прогнозом пациентов с грибковым телом верхнечелюстной пазухи в зависимости от методов консервативного лечения, связанных с хирургическим лечением.

Практическое значение научной работы заключается в разработке стандартизированного алгоритма диагностики и лечения пациентов с грибковым телом верхнечелюстной пазухи и его внедрении в национальный клинический протокол.

Внедрение научных результатов. Основные результаты исследования применяются в учебном процессе на кафедре Оториноларингологии Государственного Медицинского и Фармацевтического Университета им. Николая Тестемицану и в лечебной деятельности отделения функциональной хирургии, логопедии и восстановления ЛОР Государственного медицинского учреждения “Тимофей Мошняга”.

LISTA ABREVIERILOR

CMC – cleareance mucociliar
EPOS – European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
FB – *fungus ball*
FBC – frecvența bățăilor ciliare
FESS – chirurgia sinuzală endoscopică funcțională
Ig – Imunoglobulina
IL – interleuchină
IMSP – Instituție Medico-Sanitară Publică
IP USMF –Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
IRM – imagistica prin rezonanță magnetică
ORL – otorinolaringologie
PCR – proteina C reactivă
PN – polipi nazali
RA – rinită alergică
RS – rinosinuzită
RSA – rinosinuzită acută
RSC – rinosinuzită cronică
RSF – rinosinuzită fungică
RSFA – rinosinuzită fungică alergică
RSFI – rinosinuzită fungică invazivă
SNOT – Sino-Nasal Outcome Test
SUA – Statele Unite ale Americii
TC – tomografie computerizată
TNF – factorul de necroză tumorală
VSH - viteza de sedimentare a hematiilor

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate: Rinosinuzita fungică (RSF) e o entitate patologică importantă, un subiect extrem de controversat în lumea medicală de astăzi pentru diferitele direcții de cercetare pe care le oferă. Rinosinuzitele (RS), în general, reprezintă una dintre cele mai frecvente probleme de management în sănătate la nivel mondial, generează cheltuieli mari medicale și semnificativ afectează calitatea vieții. Povara economică pentru diagnosticul și tratamentul acestui grup de pacienți e imensă [5, 50, 95, 158, 185]. Explicațiile pentru eforturile crescute sociale și financiare în rinosinuzitele cronice (RSC) sunt prevalența înaltă a patologiei (10-20% din populația generală în anumite momente ale vieții), afecțiune multifactorială și multicomponentă, cu variații regionale substanțiale (7-27%) și elucidarea incompletă a mecanismului etiopatogenetic. Astfel, opțiunile de tratament ale RSC sunt limitate, nu există nici un tratament cauzal de necontestat și confirmat de studiile randomizate controlate [5, 31, 138, 147, 185, 229].

În ultimii ani, incidența RSF a crescut semnificativ, posibil din cauza poluării aerului, creșterii frecvenței alergiilor, modificărilor climaterice și modalităților contemporane de diagnostic [103, 181, 185]. Actualmente, clasificarea RSF include: formele invazive cu trei subtipuri (RSFI acută, RSFI cronică și RSFI granulomatoasă) și formele non-invazive cu două forme (FB și RSF alergică). E important să se facă o distincție între formele invazive și non-invazive de RSF [3, 10, 11, 157, 185]. Toate încercările de a sistematiza această afecțiune indică faptul că, până în prezent, nu există o viziune unică privind RSF, dar e sigur că în etiopatogenia afecțiunii fungii sunt implicați cu certitudine, iar incidența și prevalența patologiei sunt mult mai mari decât se credea anterior [3, 5, 24, 212, 229].

Pentru diagnosticul RSF sunt necesare două condiții esențiale: diagnosticul RS (nu trebuie să uităm caracterul omniprezent al fungilor) și dovada existenței infecției fungice. Ultima se poate realiza prin examinări histopatologice și/sau micologice. Histopatologia rămâne metoda standard, conform datelor literaturii, care oferă cea mai bună sensibilitate în depistarea infecției fungice rinosinuzale. Examenul micologic e un instrument util și are o anumită valoare, dar implică condiții speciale pentru recoltare, transport și prelucrare în scopul obținerii rezultatelor pozitive. Din păcate, nu avem nici un criteriu standard pentru diagnosticul imagistic al RSF. Cea mai utilă metodă imagistică rămâne scanarea prin TC [3].

Tratamentul RSF e divizat în două direcții principale: tratamentul chirurgical – care are ca scop eliminarea antigenului fungic și e, cel mai frecvent, tratamentul principal, și tratamentul conservator – care încearcă să prevină recidivele, dar nu e standardizat până în prezent și nu

există nici o dovadă clară a eficienței oricărui dintre agenții terapeutici utilizați. Chirurgia endoscopică sinuzală e utilizată împreună cu tratamentul conservator îndelungat, glucocorticoستيوزi oral și intranasal, imunoterapie, medicație antifungică și agenți antimicrobieni [12, 53, 160, 163, 229].

Recent a fost confirmată eficiența și siguranța preparatului fitoterapeutic BNO 1016 (Bionorica SE, Neumarkt, Germania), administrat în doză de 480 mg zilnic, în tratamentul RSA. Studiile farmacodinamice au demonstrat in vitro și la animale efectele antimicrobian și antiviral, secretolitic și anti-inflamator, stimularea FBC in vitro în epiteliul respirator uman [62].

FB al sinusurilor paranasale e cel mai frecvent subtip de RSF, definit ca RSF cronică non-invazivă, fără mucină alergică, care se dezvoltă la persoane, de obicei imunocompetente [103, 212]. Ablația completă a conglomeratului patologic și drenajul adecvat al sinusului prin intervenție chirurgicală endoscopică e programul terapeutic preferat pentru tratamentul acei afecțiuni cu o rată de recurență mică după intervenția chirurgicală [75, 104].

RSF e una dintre cele mai inconveniente afecțiuni pentru medicii ORL, în primul rând din punct de vedere al diagnosticului și tratamentului. Din cauza lipsei criteriilor standard pentru diagnosticare și potențialei invazivități a RSF, în special la pacienții cu risc, e esențial să existe un diagnostic corect și rapid în scopul inițierii tratamentului cât de rapid posibil pentru un prognostic favorabil. Unica modalitate de a stabili un diagnostic cert e examenul clinic detaliat și prelevarea probelor de biopsie [3, 55].

În pofida recunoașterii RSF ca entitate gravă în timp de peste două secole și a tuturor studiilor care s-au desfășurat în ultimii ani, afecțiunea rămâne o patologie controversată, cu fiziopatologie confuză, cunoștințe incomplete despre epidemiologie și micologia medicală. Continuarea cercetărilor e necesară pentru a elucida rolul etiologic și patogenetic al speciilor de fungi în RSC, perfectarea diagnosticului și tratamentului RSF pentru a determina un prognostic mai bun [3, 50, 113, 190].

Reieșind din cele menționate anterior, ne-am propus următorul **scop al lucrării** – studierea prospectivă comparativă a particularităților microbiologice, histomorfologice și funcționalității epiteliului ciliat pseudostratificat nazal in vitro la pacienții cu FB al sinusului maxilar pentru optimizarea protocolului de diagnostic și tratament.

Pentru realizarea scopului au fost prevăzute următoarele **obiective de explorare**:

1. Studiul ponderii *fungus ball* al sinusului maxilar în varietatea afecțiunilor rinosinuzale.
2. Determinarea funcționalității epiteliului mucociliar in vitro (microscopie optică) și particularităților histomorfologice la pacienții cu *fungus ball* al sinusului maxilar.

3. Stabilirea diversității agenților microbiologici implicați în *fungus ball* al sinusului maxilar.
4. Elaborarea unui algoritm de diagnostic și tratament standardizat pentru pacienții cu *fungus ball* al sinusului maxilar.

Metodologia generală a cercetării a fost elaborată în baza publicațiilor autorilor autohtoni [177, 179] și de peste hotare [3, 6, 66, 191, 203]. Pentru cercetarea și soluționarea problemelor abordate în teză am utilizat metodele: epidemiologic analitic, istoric, clinic, anamnetic, paraclinic, statistic, matematic, de monitorizare și evaluare.

Pentru realizarea scopului și obiectivelor de cercetare ne-am propus să efectuăm două studii: 1) studiul retrospectiv a evaluat aspectele de epidemiologie ale RSF și 2) studiul prospectiv comparativ a particularităților microbiologice, histomorfologice și funcționalității epitelului ciliat pseudostratificat nazal in vitro la pacienții cu FB al sinusului maxilar pentru ajustarea corectă a protocolului de diagnostic și tratament.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute:

1. Am analizat caracteristica formelor clinice și diversitatea agenților microbiologici implicați în *fungus ball* al sinusului maxilar.
2. Am estimat importanța și eficiența microscopiei optice și examinărilor histomorfologice în abordarea clinică a pacienților cu *fungus ball* al sinusului maxilar.
3. Am studiat evoluția în dinamică a stării funcționale nazale și epitelului ciliat pseudostratificat nazal in vitro la pacienții cu *fungus ball* al sinusului maxilar pentru ajustarea corectă a protocolului de diagnostic și tratament.
4. Am propus criterii de tratament conservativ ale *fungus ball* al sinusului maxilar, complementar tratamentului chirurgical, în dependență de funcționalitatea epitelului mucociliar.
5. Am efectuat o monitorizare exigentă, privind evoluția și pronosticul pacienților cu *fungus ball* al sinusului maxilar, în funcție de metodele de tratament conservativ, asociat tratamentului chirurgical.

Valoarea aplicativă a lucrării constă în elaborarea algoritmului de diagnostic și tratament standardizat pentru pacienții cu FB al sinusului maxilar și implementarea acestuia în protocolul clinic național.

Aprobarea rezultatelor tezei. Rezultatele studiului au fost prezentate și discutate în cadrul următoarelor foruri științifice naționale și internaționale:

- 5th Congress of the Romanian Rhinology Society, 4-7 septembrie, Eforie Nord, Romania, 2019.

- XXX Marius S. Plouzhnikov International Conference of Young Otorhinolaryngologists. 23 may 2018, Sankt Petersburg, Federația Rusă. Premiată cu locul I în categoria Rinologie.
- 42-nd Conventus Societas Latina. 4-th Congress of the Romanian Rhinologic Society. Sinaia, Romania, 6-9 september, 2017.
- Conferința națională ORL cu participare internațională ”Updates in the diagnosis and treatment of ENT diseases, 17 mai 2019, Chișinău, Moldova.
- Conferința Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Temițanu”, 17 octombrie 2019, Chișinău, Moldova.
- Conferința națională ORL cu participare internațională ”Noutăți în rinologie – ediția a II-a”. Chișinău, Moldova, 5 octombrie, 2018.
- Conferința Zilelor Universității consacrată Anului Nicolae Temițanu, Chișinău, Moldova, 18 octombrie 2018.
- Conferința științifico-practică moldo-română a tinerilor medici ORL. Aniversarea celor 90 de ani de la nașterea academicianului Nicolae Temițanu, Chișinău, Moldova, 27 aprilie 2017.

Teza a fost discutată și aprobată la Ședința Catedrei Otorinolaringologie a IP USMF „Nicolae Temițanu” (proces verbal nr. 7 din 24.06.2020) și la Ședința Seminarului Științific de Profil Otorinolaringologie-Oftalmologie (proces verbal nr. 12 din 03.07.2020).

Cuvinte cheie: rinosinuzită fungică, *fungus ball*, examen micologic, examen microbiologic, examen histomorfologic, alergie, invaziv, epiteliu mucociliar nazal, microscopie optică

Avizul Comitetului de Etică a Cercetării pentru realizarea studiului (procesul verbal nr. 65 din 17 iunie 2016) e pozitiv.

Cercetările au fost realizate în secția Chirurgie funcțională, fonoaudiologie și recuperare ORL a IMSP Spitalul Clinic Republican ”Timofei Moșneaga”, laboratorul Catedrei Histologie, Citologie și Embriologie IP USMF „Nicolae Temițanu” și laboratorul central Synevo în conformitate cu metodele aplicate sau elaborate [189].

1. RINOSINUZITELE FUNGICE

1.1. Criterii generale de etiologie, fiziopatologie, diagnostic și tratament a rinosinuzitelor fungice

RS e o inflamație a mucoasei nazale și sinusurilor paranazale, asociată cu modificări la nivelul mucoaselor care variază de la îngroșare inflamatorie până la formarea PN. Inflamația mucoasei rinosinuzale poate fi infecțioasă, cauzată de microorganismele (bacterii și fungi), imună alergică sau non-alergică, non-infecțioasă sau non-imună. RSC, afecțiune multifactorială care reprezintă aproximativ 90% din toate cazurile de RS, e o patologie a sinusurilor paranazale prezentă timp de 12 săptămâni pe an și persistentă, fără resorbție completă în pofida unui tratament corect administrat [95, 138, 193, 229, 241].

Epidemiologie. Circa 5-15% dintre toți pacienții cu RSC prezintă fungi în cultură sau la examenul histopatologic [112, 113, 151, 190]. Incidența infecțiilor fungice printre pacienții operați pentru afecțiuni rinosinuzale inflamatorii reprezintă 4,3% [139]. Conform datelor altui studiu, RSF sunt constatate în aproximativ 10-12% dintre pacienții care necesită o intervenție chirurgicală rinosinuzală și 13,5-28,5% din toate RS maxilare sunt RSF sau RS mixte (fungice și bacteriene) [153]. La nivel global, prevalența RSF e de aproximativ 900 de milioane de cazuri (15% din populația lumii) [138, 248].

Printre pacienții cu RSF, RSF non-invazivă a fost diagnosticată în 87,25-88,0% din cazuri (FB - 40,0-40,25%, RSFA - 45,0-46,0%, combinația FB și RSFA - 2%), RSF invazivă – în 12,0-12,5% din cazuri (RSFI acută - 11,0%, RSFI cronică - 1,0%, RSFI cronică granulomatoasă - 0,5%) și RSF mixtă (FB și RSFI cronică granulomatoasă) - în 0,25% din cazuri [162, 197].

Etiologie. Cu toate că etiologia RSF e doar rareori confirmată cu certitudine, ea poate fi de multe ori presupusă în baza datelor anamnestice. Cei mai frecvenți agenți patogeni implicați în RSF sunt speciile de fungi *Aspergillus* (*Fumigatus*, *Flavus* și *Niger*) din familia *Moniliaceae*, care reprezintă 45-54% din totalul culturilor pozitive, și speciile de fungi *Mucormycosis* din familia *Mucoraceae* [224]. Pot fi depistați și fungi din familia *Dematiaceous*: *Bipolaris*, *Alternata*, *Curvularia* și alte specii. Sporii acestor fungi sunt omniprezenți în mediul înconjurător și pot cauza atât afecțiuni non-invazive, cât și afecțiuni invazive [7, 94, 126, 140, 181, 194].

Fiziopatologia RSF nu e pe deplin elucidată. Simpla prezență a fungilor nu e suficientă pentru a explica rolul acestora în RSF. Pentru dezvoltare, hifele și sporii fungici trebuie să pătrundă într-un sinus paranazal, iar condițiile trebuie să contribuie la creșterea fungilor. Această situație se dezvoltă atunci când unele patologii perturbă CMC normal și/sau obstrucționează

complexul ostiomeatal, afectând drenarea sinusurilor și generând tulburări de ventilare [77, 195, 239]. Colonizarea fungică cel mai des apare la pacienții care au suferit anterior o intervenție chirurgicală sinuzală [153]. Studiile clinice și experimentale au demonstrat, că fungii din mucusul nazal și sinuzal activează sistemul imun la pacienții sensibilizați și induce producerea citochinelor cu infiltrație inflamatorie densă cu eozinofile și contribuie la declanșarea RSF. Analizele histologice au demonstrat inflamație cronică a mucoasei nazale indusă de antigenul fungic cu hiperplazie secretorie, dereglarea CMC, modificări locale ale citochinelor și apoptoza neuronilor senzitivi olfactivi [149, 224].

În scopul examinării suplimentare a mecanismelor care stau la baza inflamației eozinofilice au fost realizate mai multe studii. Există dovezi recente care sugerează că 1) enterotoxinele *Staphylococcus aureus* (superantigenul stafilococic), 2) hipersensibilitatea de tip I la fungi și 3) hipersensibilitatea non-IgE-mediată la fungi pot juca un rol în patogeneza inflamației eozinofilice [149, 159, 174].

Aceste descoperiri au dus la o ipoteză, în care fungii de pe suprafața mucoaselor sinusurilor induce producerea citochinelor, care provoacă migrația eozinofilelor prin intermediul epitelului spre mucin. Eozinofilele ajung la mucinul care conține fungi și eliberează proteinele cationice pentru a distruge fungii, dar, procedând astfel, perpetuă și potențial agravează inflamația la nivelul mucoaselor, observată în RSC [5, 33, 195]. Alte studii au constatat că răspunsul imun la extractele fungice e heterogen și diferă în funcție de regiunea geografică, starea de alergie și/sau alți factori necunoscuți [148, 224].

Prin urmare, fungii sunt din ce în ce mai frecvent implicați ca un important agent patogen în etiologia RSC - pot avea un rol minor în RSC, ca parte a unei corelații mai complexe între factori multipli și, vice-versa, pot fi factorul principal în unele forme de RSC, însă, fungii nu reprezintă un factor etiologic universal [5].

Tabloul clinic. RSF poate fi adesea dificil de diagnosticat, în măsura în care simptomele aceia se pot confunda ușor cu simptomele RSC bacteriene. Cele mai frecvente simptome sunt senzația de presiune și/sau de dureri faciale, cefalee, simptome de obstrucție respiratorie nazală, rinoree, cacosmie, hiposmie, PN [139, 140, 238].

Tabloul clinic în infecțiile invazive implică prezența în cavitățile sinusurilor a unei secreții vâscoase, închise la culoare. Acea se pot extinde și în țesuturile adiacente - orbită și structurile intracraniene [94].

Clasificare. Sistemul cel mai frecvent acceptat împarte RSF în afecțiuni invazive și non-invazive (extramucozale), bazate pe tabloul clinic, starea sistemului imun, izolarea fungilor și

dovada histopatologică a invaziei cu fungi a mucoasei, vaselor sangvine sau osului, cu următoarele forme clinico-patologice:

1. *RSF non-invazivă (fără invazia stratului de mucoasă):*

- Colonizare localizată cu fungi saprofiți
- FB
- RSF determinate de eozinofile (RSFA, RS mucin eozinofilică, RSF eozinofilică)

2. *RSFI (cu invazia stratului de mucoasă):*

- RSFI acută,
- RSFI cronică,
- RSFI granulomatoasă.

3. *RSF mixtă* (FB și RSFA, orice formă de RSF invazivă și RSF non-invazivă) [9, 10, 11, 48, 65, 91].

RSF acută include RSFI acută, iar *RSF cronică* - RSFI cronică, RSFI granulomatoasă, FB, RSFA.

Prin urmare, formele clinico-patologice de RSF sunt entități distincte, cu diferite caracteristici clinice, de laborator și imagistice clare, în care starea imună a gazdei joacă un rol fiziopatologic important. Fiecare formă de RSF poate fi diferențiată, are diferite abordări de diagnostic, tratament și prognostic [93, 109, 157, 195, 200].

Criteriile generale de diagnostic a formelor clinice de RSF. Diagnosticul RSF începe cu o anamneză detaliată. Adesea, pacienții au antecedente de afecțiuni rinosinuzale perioade îndelungate de timp sau afecțiuni rinosinuzale refractare la tratamentul medical și/sau chirurgical adecvat, administrat pentru RS bacteriană [3, 81, 84, 200].

Diagnosticul RSF se poate confirma direct sau indirect. Diagnosticul direct are ca scop izolarea și identificarea fungilor. Prelevarea și transportarea probelor sunt esențiale pentru identificarea corectă a fungilor [3, 175].

Examenul patologic pentru evidențierea fungilor depistează în țesuturi și mucus celule inflamatorii (eozinofile) și reacții specifice (cristale Charcot-Leyden). Toate elementele fungice sunt colorate cu hematoxilină-eozină, acid periodic Schiff sau impregnare Grocott-Gomori metenamină de argint, ultima poate distinge și morfologia fungică [3, 78, 200].

Examenul histopatologic e o tehnică rapidă și relativ ieftină, care confirmă, de multe ori (64,4%), diagnosticul pozitiv sau, cel puțin, induce suspiciunea de diagnostic. Aceasta face posibilă identificarea fungilor și confirmarea invaziei tisulare [3, 59, 139, 192]. În plus, anumiți indici histopatologici în RSC sunt predictivi pentru răspunsul favorabil la FESS [52].

Examenul micologic e, de asemenea, un pas esențial în analiză și poate fi realizat cu sau fără colorație. Sensibilitatea acestuia e similară cu examenul histopatologic, însă o urmărire insuficientă pentru o perioadă de timp poate determina un rezultat fals-negativ [3].

Sensibilitatea slabă a tehnicilor de culturi fungice de la nivelul sinusurilor cu ratele fals-negative semnificative contribuie la dificultatea stabilirii incidenței și prevalenței exacte a RSF [7]. Ratele de depistare a fungilor, utilizând metoda de cultură, variază foarte mult - de la 6% până la 93% [139, 192]. Din aceste considerente, Bent și Kuhn au acceptat că, dacă există toate celelalte criterii de diagnostic, inclusiv examenul histopatologic pozitiv al mucinei sinuzale, cultura fungică pozitivă nu e necesară pentru confirmarea diagnosticului [15].

Utilitatea tehnicilor de imunofluorescență în diagnosticul infecțiilor fungice a fost confirmată în multe studii. Ele pot fi folosite pentru identificarea precoce a fungilor pe diferite medii de culturi sau aproape pe orice fel de produse biologice (sânge, urină, lichid cefalorahidian etc.) [3].

Pentru diagnosticul infecțiilor fungice există și alte tehnici care pot utiliza testul imun (ELISA) pentru a determina antigenele active sau o amplificație genomică prin tehnici de biologie moleculară (PCR), te superioare culturii și impregnării Grocott-Gomori metenamină de argint pentru depistarea fungilor și morfologiei fungice [3, 26, 180].

Examenul serologic are ca scop identificarea imunoglobulinelor specifice care reprezintă un marker al infecției fungice, inclusiv a infecției fungice precoce. De remarcat faptul că, pentru a observa IgG serică specifică sunt necesare două condiții esențiale: contact suficient de lung al antigenului fungic cu sistemul imunitar al gazdei și sistem imunitar competent al gazdei. Acest lucru explică de ce în cazul infecției fungice localizate a sinusurilor paranazale (FB) și la pacienții imunodeprimați (SIDA, leucemie etc.), examenul serologic e negativ [3, 51, 54, 106, 165].

Tele cutanate sunt repere foarte importante de diagnostic în cazul patologiei fungice alergice. În ultimul timp, tele cutanate prin înțepătură au devenit o normă, care standardizează extractele fungice pentru testele intradermice clasice [3].

Există anumite caracteristici imagistice (TC și IRM) care sunt extrem de sugestive pentru RSF. Examenul imagistic are un rol-cheie în evaluarea pacienților cu suspiecții pentru RSF. TC non-contrast e studiul de imagistică inițială în diagnosticul RSF. TC e mai bună în evaluarea hiperatenuării sinusurilor opacifiate, care într-un cadru clinic adecvat poate sugera infecții fungice. IRM e mai bună la evaluarea extinderii bolii în țesuturile moi adiacente, inclusiv în țesuturile moi ale gâtului, în orbită, în compartimentul intracranian și în vasculatură [164].

Prin urmare, diagnosticul RSF e, în primul rând, histologic. Distincția între RSF invazivă și RSF non-invazivă e bazată pe dovezi histopatologice de invazie fungică a mucoasei sinusurilor și osului, și eventual răspândirea în structurile și țesuturile adiacente (orbită, baza craniului anterior și fosa pterigopalatină). În RSF non-invazivă infecția fungică e limitată la cavitatea sinusurilor, fără invazie fungică a membranei mucoase și a oaselor. Cu toate acestea, o corelare clinico-radiologică e necesară în diagnosticul relevant al RSF, afecțiune care frecvent induce în eroare [75, 94].

Complicațiile RSF variază de la relativ benigne la potențial letale și sunt divizate în trei categorii:

- locale - mucocele a sinusurilor paranazale, osteomielite osului frontal, abces subperiosteal al osului frontal,
- orbitale - edem inflamator, celulită orbitală (postseptală), abces subperiosteal, abces orbital, tromboza sinusului cavernos,
- intracraniene - meningită, meningoencefalită, abces epidural, abces subdural, abces intracerebral, paralizii ale nervilor cranieni, encefalită, accident vascular cerebral, anevrism micotic, tromboza sinusului cavernos, tromboza sinusului sagital superior [11, 28, 84, 225].

Extinderea intracraniană e cea mai impetuoasă complicație a RSF cu rate ridicate de mortalitate. Fungii se pot răspândi prin: 1) extensie directă - cea mai frecventă, 2) extensie hematogenă - periculoasă și asimptomatică cu formarea embolilor și trombilor micotici, 3) perineural cu paralizii ale nervilor cranieni și extinderea la baza craniului anterior, 4) prin placa cribriformă a osului etmoid la baza craniului anterior, 5) foarte rar prin intervenția chirurgicală sau transfuzia de sânge [84, 225].

Managementul eficient al RSF necesită diagnostic și clasificare histologică corecte, deoarece evoluția, tratamentul și prognosticul RSF cauzate de diferite specii, îndeosebi *Aspergillus* și *Mucorales*, sunt radical diferite. Tratamentul include o combinație de proceduri medicale și chirurgicale, iar la pacienții cu extindere intracraniană în colaborare cu un neurochirurg. Pilonul principal în tratamentul medical al RSF e administrarea preparatelor antifungice: Amfotericină B în doză maximală de 2-4 g/zi, Lipozomal Ampho B în doză de 4 mg/kg/zi și poate fi crescută până la 10-15 mg/kg/zi, fluconazol sau itraconazol câte 400 mg de două ori pe zi [84].

Tratamentul chirurgical prin FESS, destinat restaurării fiziologice a ventilației și drenajului sinuzal, a revoluționat gestionarea RSF și e opțiunea principală. Există diverse opțiuni chirurgicale în RSF în funcție de forma clinică. În FB intervenția chirurgicală rezolvă

întotdeauna patologia fără a fi necesar tratament farmacologic ulterior. În RSFA tratamentul chirurgical îmbunătățește simptomele cauzate de obstrucția respiratorie nazală, dar tratamentul medicamentos local e necesar. Cu ajutorul tratamentului medicamentos, intervenția chirurgicală rezolvă RSFI indolente cronice și previne extinderea intracraniană a complicațiilor. La pacienții cu RSFI acută (fulminantă) tratamentul chirurgical în timp util previne debutul complicațiilor intracraniene și face posibil tratamentul polichimioterapeutic antimicotic pentru a controla afecțiunea [139, 140, 242].

În cazul afecțiunii non-invazive și a afecțiunii invazive, care e limitată la nivelul sinusurilor, fără implicarea durei mater sau osteomielită, metoda de elecție e ablația endoscopică. Dacă există extinderea RSF, îndeosebi extinderea intracraniană, se iau în considerare abordările non-endoscopice cu implicarea în echipa chirurgicală a neurochirurgilor [84, 247].

Tratamentul postoperator include supraveghere și examinare endoscopică regulată, lavaje nazale de două ori pe zi cu Amfotericină B. Preparatele antifungice sunt continuate timp de aproximativ 4 săptămâni sau până la vindecarea completă, confirmată la examinarea endoscopică [84].

Multitudinea de dovezi științifice sugerează că medicamentele pe bază de plante pot fi de ajutor ca tratament adjuvant și auxiliar în RS [86, 98, 168]. Sinupret® (Bionorica, Neumarkt, Germania) a fost elaborat prin procedee de phytoneering, ceea ce permite o concentrație și purificație mai mare a ingredientelor active din plante, utilizat pentru a menține funcția normală a mucoasei sinusurilor paranazale. Preparatul conține ingrediente active sub formă de pulbere din 5 plante, e disponibil sub formă de pastile sau soluție, are o acțiune complexă (mucolitic, bronhodilatator, antiinflamator, antiviral, antibacterian, secretolitic și imunostimulator), un nivel redus de efecte adverse și e eficient pentru tratamentul RS [86, 87, 88, 89, 98, 188].

RSF e o afecțiune cu diverse manifestări clinice, care variază de la colonizarea simplă până la invazia acută, o patologie confuză și controversată în ceea ce privește patogeneza și tratamentul eficient, care trebuie luată în considerație la toți pacienții imunocompromiși și la toți pacienții cu RSC [93, 157]. Infecțiile fungice ale sinusurilor paranazale se pot manifesta ca două entități distincte. Infecțiile se declanșează la pacienții cu imunitatea compromisă și depistează relativ ușor după extinderea simptomatologiei și evoluția bruscă. Rata de mortalitate e destul de mare în cazul RSFI, iar diagnosticarea timpurie și conduita tratamentului adecvat sunt vitale [94]. Infecțiile non-invazive sunt cronice și, din păcate, sunt adesea confundate și tratate îndelungat ca RSC bacteriene, până la recunoașterea exactă a etiologiei afecțiunii [3, 9, 10]. Cu toate acestea, fiecare formă de RSF are o expunere și evoluție clinică caracteristică, iar starea imună al gazdei joacă un rol fiziopatologic critic. Diagnosticul corect și inițierea precoce a

tratamentului permit de a obține rezultate optime, evitarea dezvoltării complicațiilor sau a unui rezultat fatal [93, 157].

1.2. Diagnosticul și managementul contemporan ale rinosinuzitelor fungice non-invazive

RSF non-invazivă include FB și RSFA, nu invadează osul sau țesuturile și, mai frecvent, sunt un rezultat al reacțiilor cutanate de hipersensibilitate. Dar o evoluție îndelungată a afecțiunii poate afecta în cele din urmă, osul (osteită, osteomielită) ce poate determina o complicație intracraniană sau intraorbitală [10, 84, 93, 94, 139].

1.2.1. *Fungus ball* al sinusurilor paranazale

Fungus ball al sinusurilor paranazale e o entitate clinică distinctă, o formă discretă non-invazivă, definită ca o acumulare de elemente fungice dense în cavitatea unui singur sinus, cel mai frecvent în sinusul maxilar. Afecțiunea e o manifestare localizată, non-invazivă, deloc sau puțin agresivă, extramucozală, survenind, în special, la pacienții imunocompetenți. Cu toate acestea, incidența FB în ultimii ani a demonstrat o creștere marcată [3, 9, 15, 17, 66, 75]. O reducere ocazională a imunității poate fi cauza transformării acestei afecțiuni în forma invazivă [77, 231].

Epidemiologie. FB se dezvoltă la persoanele în vârstă (60-70 de ani), declanșând, de obicei, simptome nespecifice ale RSC (obstrucție nazală, secreții nazale și durere facială) [38, 137, 332, 504]. Vârsta raportată în unele studii retrospective a fost de 47-64 de ani, variind în limitele 14-90 de ani [74, 103, 107, 112, 118, 125]. FB nu a fost depistat la copii înainte de pubertate [16, 102, 107, 128]. Există o predilecție considerabilă și constantă de sex feminin de aproximativ 57-64%, cu un raport de 1,5-1,9:1 [16, 48, 115, 124, 138, 153].

FB e, de obicei, diagnosticat ocazional în timpul tratamentului RSC bacteriene. Afecțiunea a fost identificată la 4-26%, iar conform datelor studiilor recente la circa 3,7% din toate cazurile de RSC supuse intervenției chirurgicale [16, 74, 103, 124, 138, 153].

În general, afecțiunea e unilaterală cu afectarea doar a unui singur sinus (până la 90-99% din cazuri) [9, 77, 108, 140, 153, 205]. Cea mai frecventă localizare e sinusul maxilar (78-94%), urmată de sinusul sfenoidal (4-15%). Implicarea sinusurilor etmoidale (1-15%) e, de obicei, adiacentă sinusului maxilar, iar implicarea sinusurilor frontale e mult mai rară (2%), însă motivul pentru acest lucru rămâne neexplicat [3, 12, 15, 17, 66, 93]. Potrivit datelor diferitor studii, localizare multi-sinuzală a fost constatată în 6-41% din cazuri, sinusurile fiind în mare parte

învecinate, implicarea bilaterală (3,3-10,3%) sau triplă (5,8-17,2%) a sinusurilor a fost rară, iar implicarea tuturor sinusurilor e o excepție [74, 75, 76, 141].

Etiologie. Agentul patogen cel mai frecvent implicat (în țările europene) e *Aspergillus* (în 90-96% din cazuri), în principal *Aspergillus fumigatus* (în 93% din cazuri), mai rar *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* și *Aspergillus nidulans*. Pe locul doi se află speciile Mucorales. Mult mai rar sunt depistate alte specii de fungi: *Cephalosporium*, *Candida albicans*, *Scedosporium apiospermum*, *Cladosporium* [3, 17, 68, 78, 82, 127]. Conform rezultatelor unui studiu recent, cea mai frecventă infecție fungică a fost infecția fungică mixtă (*Aspergillus* și *Mucorales*), prezentă în 81,1% din cazuri [205]. Unele studii au demonstrat prezența co-infecției cu floră aerobă-anaerobă polimicrobiană în sinusuri la 68% pacienți cu FB cauzat de *Aspergillus spp* [78]. Studii recente explică importanța diferenței comunității bacteriene sau microbiomului (predominanța *Haemophilus spp.*) la pacienți cu FB al sinusului maxilar, comparativ cu lotul de pacienți fără patologie fungică [191, 194]. Diversitatea fungică nu e atât de evidentă la subiecți comparativ cu cea bacteriană, care prezintă a fi o particularitate biologică [204].

Fiziopatologia FB sinuzal rămâne, în mare parte, necunoscută și mai multe cercetări cu privire la această problemă sunt indispensabile. Pentru dezvoltarea afecțiunii sunt necesare 2 condiții: pătrunderea hifelor și sporilor fungici într-un sinus paranasal și crearea mediului care contribuie la crearea fungilor. Aceste condiții apar atunci când unele patologii perturbă CMC normal și/sau obstrucționează ostiumul meatal. Chiar dacă FB se produce din cauza tulburărilor în procesele de inhalare, de retenție și clearance a sporilor fungici, afecțiunea implică, de obicei, un singur sinus [77, 153, 195]. Au fost sugerate 3 posibile teorii de dezvoltare a FB: aerogenă, odontogenă și mixtă [69, 110, 112, 182, 192, 216].

Factorii favorizanți pentru dezvoltarea FB la nivelul sinusului maxilar sunt reprezentați de tratamentele dentare endodontice, afectarea CMC, hipoventilația sinuzală, variantele anatomice care contribuie la îngustarea căii de drenaj în sinusul maxilar (ale meatului mijlociu, deviația septală $\geq 10^\circ$, etc.) cu retenția sporilor de fungi, factorii meteorologici și de climat (tropical cald și uscat) [4, 8, 13, 15, 16, 21, 196, 250].

Tabloul clinic la pacienții cu FB e nespecific, frecvent identic cu simptomatologia în RSC bacteriană, recidivantă, rezistentă la tratamentul cu antibiotice (observată la 58,5% din pacienți). Pacienții, de obicei, sunt imunocompetenți și nu prezintă incidență crescută de atopie, care ar explica dezvoltarea acei afecțiuni [3, 14, 15, 16, 93, 179]. Ceea ce trebuie să atragă atenția clinicianului e simptomatologia unilaterală: o senzație de presiune cronică sau de dureri faciale (56,5%) care implică unul dintre sinusurile paranasale, acestea fiind completate de posibile simptome asociate (rinoree mucopurulentă sau purulentă antero-posterioară - 44,3%, cruste la

nivelul foselor nazale, cacosmie sau disosmie - 20,9%) [205, 227]. Ocazional pacienții pot prezenta simptome neobișnuite - epistaxis, tulburări vizuale (vedere neclară sau încețoșată, pierderea tranzitorie a vederii), convulsii, febră, tuse și proptosis. În cazul unei localizări sfenoidale a FB, sunt frecvente cefaleea și algiile faciale [215]. Simptomele sunt, de obicei, de lungă durată, pot fi prezente luni sau chiar ani, iar FB poate fi depistat ocazional. Circa 13,2-20% din pacienți pot fi asimptomatici, iar 10% prezintă PN [3, 14, 66, 71, 74, 121].

Examenul radiologic clasic poate identifica arii hiperdense focale, simulând un corp străin, ce reprezintă de fapt depozite de fosfat de calciu aglomerate la nivelul zonelor de necroză miceliană. Sugestivă e localizarea unilaterală a acestora [3, 14, 153, 197].

TC e examinarea de elecție, deoarece poate furniza informații atât despre caracteristicile și amploarea leziunii, cât și pentru selectarea celei mai bune abordări chirurgicale. Cel mai frecvent semn pe scanogramele TC, observat la aproximativ 90% din cazuri, e opacifierea eterogenă parțială sau totală a sinusului implicat. Doar în 10% din cazuri e constatată opacifiere omogenă. Microcalcificatele sau petele "dens metalice", frecvent combinate, sunt relevate la circa 1/3 din pacienți în ambele cazuri de opacifieri - omogene și heterogene [120, 122, 140, 153, 192, 223].

Istoricul medical, examenul clinic, examenul endoscopic și examenul imagistic prezintă informații valoroase doar pentru suspiciunea de FB, diagnosticul definitiv se bazează pe evaluarea macroscopică, biopsia și examenul histopatologic ale pieselor chirurgicale [3, 72, 112, 197, 232].

Examenul anatomopatologic trebuie folosit sistematic, analizând fragmente din conglomeratul patologic și a mucoasei sinuzale, utilizând colorații speciale (acid periodic Schiff sau impregnare Grocott-Gomori metenamină de argint, ultima poate distinge și morfologia fungică [3]) pentru vizualizarea filamentelor dense miceliene și, mai rar, pentru a identifica morfologia fungilor [203, 227]. FB, din punct de vedere anatomopatologic, e o acumulare extramucozală de conglomerare dense de hife fungice degenerând, presate sub formă de strat sau sferă în cavitatea sinusurilor. Hifele se ramifică în unghi de 45° și măsoară 3-6 micrometri în diametru, iar structurile sporulate ajung până la 30 de micrometri. Importante pentru diagnosticul pozitiv de FB sunt lipsa invaziei fungice în mucoasa sinuzală, vasele sangvine sau os, lipsa mucinei alergice în sinusuri, lipsa reacției granulomatoase, deși inflamația cronică nespecifică (non-granulomatoasă) poate fi observată la nivelul mucoasei. Lipsa eozinofilelor în mucusul acestor pacienți diferențiază FB de RSFA [3, 15, 16, 17, 70, 77]. Deși studii recente prezintă posibilitatea existenței unei forme intermediare pre-invazive, care ar include o afectare a integrității tisulare, dar fără invazie vasculară [213, 222].

Examenul micologic presupune examinarea pe lamă a masei cazeoase prelevate de la nivelul sinuzal, cu vizualizarea la microscop a filamentelor miceliene. Sensibilitatea acestei metode e bună, fiind comparabilă cu cea a examenului anatomopatologic [3, 17, 18, 203]. În termeni de sensibilitate a examenului patologic, examenul micologic direct are rezultate pozitive în 62-94% din cazuri [3, 15, 16, 17, 70, 77].

Culturile micologice sunt mai puțin importante la pacienții cu FB, datorită creșterii fungice în doar 23-50% din culturi și rezultatelor fals-pozitive prin contaminare accidentală sau din cauza omniprezenței sporilor saprofiți fără semnificație patologică la persoanele sănătoase [3, 15, 73, 112, 140, 153]. Astfel, culturile micologice pozitive la un pacient la care examenul anatomopatologic și/sau micologic direct sunt negative nu au valoare diagnostică. De asemenea, culturile din lavaj, după tehnica propusă de Ponikau cu colaboratorii [3], sunt de mic interes în cazul FB, ca urmare a localizării strict sinuzale [3, 81]. În general, examinarea histopatologică e mai sensibilă pentru diagnostic (93,1%), comparativ cu cultura micologică (32,1%) [138, 203].

Tehnica moleculară PCR prin analiza de hibridizare și secvențiere e o metodă mult mai sensibilă și mult mai certă pentru depistarea fungilor în mucoasa nazală, decât metodele standard de cultură, și poate fi utilizată pentru a identifica diferite specii de agenți patogeni fungici viabili și neviabili în probele de exsudat nazal și probele de țesut, obținute din sinusurile paranazale [180, 204, 220, 221].

Diagnostic pozitiv de FB al sinusurilor paranazale se stabilește în baza unor criterii clinico-patologice, sugerate de deShazo:

1. Dovezi imagistice de opacifiere a sinusurilor cu sau fără asocierea calcificatelor floculante.
2. Material mucopurulent de tipul siropului sau argilos într-un sinus.
3. O conglomerată mată și densă de hife (mingea de FB), separată de mucoasa respiratorie a sinusului.
4. Răspuns inflamator cronic non-specific de intensitate variabilă în mucoasa adiacentă elementelor fungice (răspunsul poate include limfocite, plasmocite, mastocite și eozinofile, însă mucina alergică, granuloamele și predominarea eozinofilelor sunt absente).
5. Absența dovezii histologice de invazie fungică a mucoasei, vaselor sangvine sau osului, vizualizat microscopic în colorare pentru fungi [102, 140, 153, 200, 213].

Diagnosticul de FB trebuie luat în considerare în orice caz de RSC recurentă sau refractară, în special unilaterală, și e confirmat în timpul intervenției chirurgicale. Macroscopic, FB e, de obicei, o masă cazeoasă, neuniformă, neomogenă, friabilă, de culoare verde, maro, negru sau

galbenă. Leziunea se separă cu ușurință de la nivelul mucoasei subiacente, care apare adesea inflamată [74, 77, 140, 153, 157, 199]. Sensibilitatea și specificitatea acestor elemente pozitive, observate în timpul intervenției chirurgicale, e de 100% și 99%, respectiv [153]. În aproximativ 70% din toți pacienții cu FB, diagnosticul se face exclusiv prin examen histopatologic sau microscopic, iar culturile sunt negative [9].

Prin urmare, FB al sinusurilor paranazale prezintă un tablou clinic distinctiv. Afecțiunea este mai des întâlnită la pacienții vârstnici, cu vârsta de 64 de ani, și grupul feminin are o prediposiție evidentă. Clasic, acesta implică un singur sinus paranasal în pe 90% dintre cazuri, cel mai frecvent sinusul maxilar, și distrugerea osoasă asociată poate fi prezentă. Constatările imagistice caracteristice și examenul histopatologic confirmă diagnosticul. Calcificatele și/sau distrucția peretelui interior al sinusului la scanarea prin TC sunt considerate cele mai specifice și au un rol puternic sugestiv pentru un diagnostic corect. Imaginea histopatologică e caracteristică - agregarea luminală a hifelor fungice [74, 77, 197, 214, 219, 232].

Complicațiile FB sunt observate în cazurile netratate corespunzător și la timp. Cea mai frecventă e RS bacteriană recurentă, explicată prin infectarea resturilor fungice, care acționează ca un corp străin. Mucocele, piocele și complicațiile neurologice (nevrita optică, oftalmoplegia și convulsii) sunt foarte rar raportate [140, 153, 228].

Diagnosticul diferențiat al FB se face cu RSF invazivă, RSC bacteriană, rinosclerom, leziunile benigne ale sinusurilor (chist mucozal, polip antrocoanal, granulom de colerol, mucocele, hematom, pseudotumoră inflamatorie), tumorile benigne ale sinusurilor (papilom sinonazal, leziune fibro-osoasă, tumorile glandei salivare, tumorile mezenchimale - fibrom, lipom, mixom etc.), tumorile maligne ale sinusurilor (carcinom, adenocarcinom, limfom) [72, 225, 251].

Tratamentul. Scopul tratamentului pacienților cu FB e ablația chirurgicală a masei hifelor fungice cu restabilirea drenajului și ventilării sinusului afectat. Există multiple controverse în ceea ce privește abordarea medicală și chirurgicală a FB sinuzal. În majoritatea cazurilor, afecțiunea e gestionată prin tehnici endoscopice [12, 93, 114, 121, 125, 157], iar intervenția chirurgicală deschisă (Caldwell-Luc), asociată sau nu cu tratamentul endoscopic, e necesară într-un număr mic de cazuri, determinate de imposibilitatea extracției complete a tuturor concrețiunilor fungice sau corpurilor străine prin FESS [72, 112, 121, 125, 140, 153].

Având de a face cu o formă localizată de RSF, tratamentul chirurgical constă în debridarea chirurgicală, presupunând îndepărtarea în totalitate a materialului fungic. Acest deziderat e cel mai bine executat prin FESS [15, 93, 108, 114, 153, 252].

Atât intraoperator, cât și postoperator, e esențial de a realiza irigarea sinusurilor cu soluții saline, care cresc CMC, facilitează eliminarea secrețiilor mucoase și îndepărtarea eventualelor reziduuri fungice [68, 77, 140, 153, 243]. De asemenea, se pot utiliza intraoperator instilații cortizonice intrasinusale (datorită efectului antiinflamator) [68, 77, 153]. Deoarece FB e o formă non-invazivă de RSF, iar rezultatul tratamentului chirurgical e, de obicei, excelent, rareori e necesar un tratament antifungic sistemic sau local [12, 68, 74, 77, 153].

Prognosticul la pacienții cu FB tratați chirurgical (deschidere largă a sinusului afectat și îndepărtarea completă a hifelor fungice) e foarte bun. Ratele de vindecare sunt de 95-100% [75, 76, 82, 116, 157]. În cazul intervenției chirurgicale riguroase, recidivele FB sunt o excepție - ratele generale de recidive, raportate în literatura de specialitate, variază de la 0% până la 10% din cazuri [12, 116, 121, 125]. Rata de recurență e redusă în tehnicile endoscopice (4-7%) și recurențe nu au fost documentate la pacienții tratați prin procedura Caldwell-Luc [16, 74, 77, 140, 153].

Deci, diagnosticul FB e adesea întârziat, deoarece simptomele sunt, în general, similare cu cele ale RSC bacteriene, evoluția afecțiunii e lentă, oligosimptomatică și non-invazivă [68, 205]. FB trebuie suspectat la pacienții imunocompetenți și non-atopici, cu sinuzită unilaterală recurentă sau rezistentă. Scanarea prin TC e examenul imagistic de elecție cu semne tipice, deși non-patognomonice, care includ opacifiere heterogenă a sinusului afectat, de obicei a sinusului maxilar, asociată cu focare hiperdense și scleroza peretelui osos sinuzal mai puțin frecventă. Chirurgia endoscopică rinosinuzală e tratamentul esențial cu rezultate excelente și morbiditate limitată care nu necesită tratament antifungic local sau sistemic. Monitorizarea atentă e obligatorie la pacienții cu imunitate redusă [93, 140, 153, 199].

1.2.2. Rinosinuzita fungică alergică

Rinosinuzita fungică alergică e o formă clinică diferită și frecventă de RSF cu formarea PN, o inflamație fungică non-invazivă mediată imun, o afecțiune cronică, hipertrofică și refractară a sinusurilor, cu o înclinație marcată pentru recurență. Maladia se caracterizează prin acumularea mucinei fungice alergice la nivelul sinusurilor nazale, hipersensibilitate de tipul I (reacție alergică la fungii extramucozali din cavitatea sinuzală), imagine histologică caracteristică și o predilecție pentru formarea mucocele și eroziunilor osoase [3, 40, 64, 83, 92, 93]. Considerând rolul important al eozinofilelor, declanșate de fungii extramucozali în această afecțiune, unii savanți au propus modificarea termenului "RSFA" în "RSF eozinofilică" [3, 175, 198].

Epidemiologie. RSFA e tot mai frecventă în diferite zone geografice, îndeosebi în regiunile cu climat cald și umed, cu incidență mai mare în statele de Sud-Vest ale SUA, Sudan, India de Nord și Arabia Saudită. RSFA afectează adolescenții și adulții tineri cu vârsta cuprinsă între 20 și 42 de ani și o vârstă medie de diagnostic de 21,9 ani. Bărbații și femeile sunt la fel de afectați, deși sunt studii care au constatat afecțiunea mai frecvent la sexul masculin. Pacienții sunt, în general, din grupuri socio-economice vulnerabile, de obicei imunocompetenți și cu antecedente de atopie, deși nu toți prezintă un istoric de RA sau astm [40, 79, 80, 81, 90, 185].

Incidența și prevalența reală a RSFA e necunoscută. Incidența globală a acei patologii e estimată la 5-12% din toate cazurile de afecțiuni sinuzale hipertrofice care necesită intervenție chirurgicală. RSFA, diagnosticată conform criteriilor Bent și Kuhn, prezintă variații geografice și afectează 4-25%, iar în India de Nord chiar până la 51%, din toate cazurile de RSC care necesită intervenție chirurgicală [40, 91, 93, 156, 157, 164].

Etiologia. Afecțiunea e considerată o reacție alergică la fungi. Fungii cauzali sunt, de obicei, din familia *Dematiaceous* - una din multiplele grupuri specifice de fungi, recunoscute pentru potențialul său patogen. Printre acea, *Bipolaris spicifera* e cea mai frecventă specie. Alte tipuri de fungi depistați sunt *Aspergillus*, *Alternaria*, *Curvularia*, *Exserohilum*, *Drechslera*, *Helminthosporium* și *Fusarium*. Au fost descrise și variații regionale ale agentului patogen cauzal [144, 156, 164, 185, 195, 198].

Fiziopatologia RSFA rămâne necunoscută și controversată pentru care au fost oferite mai multe teorii. O teorie populară propusă de Manning se bazează pe presupunerea că RSFA există ca o manifestare nazală de aspergiloză bronhopulmonară alergică și sugerează o serie de factori și evenimente legate între ele care conduc la dezvoltarea și perpetuarea bolii. În primul rând, o gazdă atopică e expusă la fungi prin intermediul respirației nazale normale, oferind astfel un stimul antigenic inițial. Alergia mediată de IgE (hipersensibilitate de tipul I) și, posibil, alergia mediată de IgG - complexe imune (hipersensibilitate de tipul III), conform clasificării Gell și Coombs, cu declanșarea ulterioară a unui răspuns inflamator intens cu eozinofile și edem tisular e considerată un factor fiziopatologic important în dezvoltarea RSFA [9, 40, 82, 83, 113, 226].

Diagnosticul RSFA începe cu o anamneză detaliată. Adesea, pacienții au antecedente îndelungate de afecțiuni rinosinuzale, rezistente la tratamentul medical sau chirurgical, administrat pentru RS bacteriană [3, 81, 185]. La 33-100% dintre pacienții cu RSFA e asociat astmul, la pe 27% dintre pacienți - hipersensibilitatea la aspirină, la 60-100% de pacienți - un istoric de RA, iar la 70-90% de pacienți - semne de atopie [24, 79, 80, 83, 185, 206].

Există unele particularități clinice care constituie un semn de alertă pentru clinician: vârsta pacientului (de obicei tineri, cu vârsta de 22 de ani), imunocompetenți, cu un tablou clinic

îndelungat de RSC [3, 40, 81, 156, 164, 185]. La examenul fizic, PN sunt o constatare universală endoscopică, dar, în cazuri mai severe, pot fi identificate diplopie, ptoză și telecantus [64, 81, 92, 198].

În sinusurile paranazale se dezvoltă mase cazeoase cu o consistență semisolidă, groasă, vâscoasă (frecvent descris ca unt de arahide sau cașcaval de casă), de culoare galben-verde, alb-cafeniu, gri, maro sau negru cu consistență de unt de arahide din cauza suprainfecției bacteriene sau materialului fungic. Aceasta constă din funghi și mucină (o secreție pe bază de glicoproteine, bogată în carbohidrați) - mucus eozinofilic sau mucină fungică alergică. Eozinofilele sunt componentul celular predominant și consistent al mucusului eozinofilic [10, 40, 79, 80, 82, 90].

Examenul microbiologic include microscopia, cultura, teste serologice, teste moleculare (PCR). Cea mai importantă parte a diagnosticului RSFA e examenul histopatologic. Evaluarea histologică a specimenului biopsic sau chirurgical relevă o triadă: eozinofilie, cristale Charcot-Leyden și hife fungice non-invasive ramificate extramucozale. Eozinofilele pot fi la diferite etape de degenerare, separate sau unite în grupuri de diferite dimensiuni [206, 208, 246]. Concomitent cu eozinofilele, sunt identificate și alte celule inflamatorii (celule plasmatică și limfocite), membrane ale celulelor epiteliale respiratorii și resturi celulare. Aspectul mucoasei sinuzale e hipertrofic și hiperplazic, dar fără semne de necroză tisulară, invazie a țesuturilor adiacente cu celule gigante. Prezența fungilor în mucină, dar nu și în țesuturile pacienților cu RSFA, diferențiază RSFA de RSFI [3, 10, 24, 25, 156, 230].

Culturile fungice ale mucinei eozinofilice pot prezenta unele dovezi de susținere a diagnosticului și tratamentului RSFA, dar trebuie să fie interpretate cu prudență. Rezultatele variabile ale culturilor fungice (64-100%) fac posibil diagnosticul RSFA în prezența unei culturi fungice negative. Pe de altă parte, un rezultat pozitiv al culturii fungice nu confirmă diagnosticul de RSFA, deoarece aceasta poate reprezenta doar o creștere a fungilor saprofiți. Din acest motiv, examenul histologic al mucinei alergice rămâne cel mai cert indicator al RSFA [81, 185, 207, 226].

Creșterea numărului de eozinofile (în 100% cazuri) și a nivelului de IgE (în 100% cazuri) au fost cele mai frecvente descoperiri de laborator [83, 208, 230]. Numărul total de eozinofile poate sau nu poate fi ridicat. VSH, de asemenea, poate fi în limitele normei, cu excepția creșterii acestui indicator în cazul infecției bacteriene a sinusurilor. IgE serică totală, de obicei, e crescută, de multe ori variind între 1.000-10.000 UI/ml, cu o valoare medie de 500-600 UI/ml, însă uneori aceasta poate fi normală [79, 80, 81, 185].

Alte investigații paraclinice utile pentru diagnosticul RSFA sunt metodele imagistice. Imaginile TC frecvent prezintă un material dens, heterogen, asimetric care umple și extinde unul sau mai multe sinusuri paranasale. Sunt prezente zone de intensitate eterogenă a semnalului în sinusurile afectate, semn cunoscut sub numele de "dublu densitate" [207, 233, 235]. Acea reflectă chelarea sărurilor de metale grele (fier, mangan) și cristalelor de calciu cu crearea unor zone serpiginoase de mare atenuare, în special în sinusurile etmoidale și maxilare. În cazurile mai severe, prin distrucția oaselor adiacente și extinderea sinusurilor, afecțiunea se extinde în țesuturile adiacente, inclusiv în spațiile ocupate de organe vitale - creier, orbită și vase mari. În funcție de studiu, frecvența distrucției osoase variază de la 19% până la 98% [3, 64, 82, 156, 157, 164].

Aspectele caracteristice ale IRM sunt zonele centrale hipointense sau lipsa semnalului cu crearea semnalului periferic pe imaginile T1 și T2 [3, 79, 80, 81, 92, 185]. IRM demonstrează o specificitate crescută pentru RSFA, mai ales atunci când e combinată cu imaginile TC [3, 79, 81, 218]. Deoarece există o suprapunere semnificativă a caracteristicilor clinice, imagistice și imune ale RSFA și RSFI, examinarea preoperatorie atentă a scanărilor TC și/sau IRM ajută la diferențierea RSFA de RSFI sau de tumorile maligne rinosinuzale și prevenirea metodelor chirurgicale deschise sau radicale exagerate în astfel de cazuri [79, 80, 81, 90, 93, 209].

În literatura de specialitate lipsește un consens cu privire la un set uniform de criterii pentru diagnosticul RSFA. Există mai multe algoritme de diagnostic, însă cele mai importante au fost propuse de Bent și Kuhn, deShazo și Swain. Cele mai frecvent utilizate criterii de diagnostic ale RSFA au fost propuse de Bent și Kuhn în anul 1994. Pentru a constata un diagnostic pozitiv, pacienții trebuie să îndeplinească toate cele 5 criterii majore. Criteriile minore au doar rolul de a confirma diagnosticul, pentru a descrie fiecare pacient în parte [3, 40, 56, 64, 82, 185].

Criteriile majore de diagnostic ale RSFA sunt: a) mucină eozinofilică/alergică, adesea cu cristale Charcot-Leyden, fără dovezi de invazie fungică tisulară, b) prezența fungilor la microscopia directă, fără invazie fungică în țesutul sinusurilor, sau în cultura conținutului sinusurilor, c) PN cu o incidență care variază de la 75% până la 100% din cazuri, d) semne imagistice caracteristice care reflectă structura excrescențelor dezvoltate în sinusuri și e) tipul I de hipersensibilitate la fungi (istoric, test cutanate sau serologice) [9, 24, 40, 56, 64, 209]. Cu toate acestea, toate 5 criterii nu sunt necesare pentru diagnosticul RSFA. În unele cazuri, aspectul microscopic al mucusului eozinofilic e suficient pentru diagnostic, în alte cazuri se consideră culturile fungice pozitive din mucusul nazal sau sinusal în absența elementelor fungice adecvate. Unii autori contestă necesitatea demonstrației alergiei fungice. Recent, un grup de experți străini

au redefinit RSFA ca ”confirmare histologică a mucusului eozinofilic și prezența tipului I de hipersensibilitate la funghi la pacienții cu RSC” [40, 209, 235].

Celelalte 6 criterii sunt minore: 1) astm în antecedente, 2) afecțiune unilaterală, 3) dovadă imagistică de distrucție osoasă, 4) cultură fungică rinosinuzală pozitivă, 5) prezența cristalelor Charcot-Leyden în probele prelevate în timpul intervenției chirurgicale și 6) eozinofilie serică [3, 79, 80, 185].

RSFA se manifestă la pacienții tineri, imunocompetenți, care, de cele mai multe ori, prezintă un istoric de atopie, inclusiv de RA și/sau de astm, sau un tablou clinic îndelungat de RSC, rezistentă la tratamentul cu antibiotice. PN sunt prezenți aproape la toți pacienții, iar complicațiile extra-sinuzale - într-o proporție de pacienți. Componenta celulelor inflamatorii la nivelul de mucoasă e caracterizată în principal de eozinofile și limfocite [40, 64, 92, 93, 256]. Există, de obicei, implicarea mai multor sinusuri, inclusiv pansinuzită și rinită. Afecțiunea aspiră să fie bilaterală și există o componentă frecventă nazală [10, 40, 64, 80, 83, 93]. Diagnosticul definitiv se poate face numai prin examinarea specimenelor chirurgicale – aspectul caracteristic al mucinei eozinofilice e cel mai sigur indicator al RSFA [3, 40, 64, 92, 93].

Diagnosticul diferențial. Problema principală a diagnosticului e diferențierea RSFA de alte afecțiuni micotice ale sinusurilor paranazale: colonizarea locală cu funghi saprofiți, FB, RS cu mucină eozinofilică, diferite forme de RSFI, alte condiții infecțioase, neoplazice și inflamatorii care provoacă sinuzita [3, 10, 81, 209].

Tratamentul optim al pacienților cu RSFA nu e precizat până în prezent și nu există nici un tratament de succes pe termen lung. Controlul RSFA necesită îndepărtarea completă a secrețiilor pentru eliminarea antigenului, restaurarea drenajului permanent pentru ventilarea sinusurilor afectate (tratament chirurgical) și controlul recurențelor (tratament medicamentos). Sunt utilizate combinații de metode chirurgicale și medicale (corticosteroizi, antifungice și imunoterapie) pentru gestionarea complicațiilor cu ameliorarea simptomelor de la PN expansivi și de la recurențele afecțiunii. Tratamentul debutează printr-o endoscopie a sinusurilor cu înlăturarea conținutului patologic sinuzal, mucinei alergice și resturilor de funghi, extragerea PN formați, marsupializarea sinusurilor implicate cu reconstituirea drenajului și ventilației permanente a sinusurilor, prezervarea și menținerea integrității mucoasei subiacente și accesului pentru tratamentul postoperator, prevenirea pe termen lung a recurenței fie prin imunomodulare (imunoterapie și/sau corticosteroizi) și/sau remedii antifungice. Chirurgia endoscopică rinosinuzală e necesară pentru cele mai multe cazuri și e o componentă importantă a managementului RSFA [40, 47, 90, 91, 156, 217, 257]. FESS îmbunătățe semnificativ calitatea vieții, deși e necesară o intervenție chirurgicală de revizuire în 15-20% din pacienți [185, 244].

O înțelegere mai bună a RSFA a condus la unele schimbări în conceptul de management al acei afecțiuni. Terapia medicală s-a deplasat de la tratamentul antifungic sistemic la diferite forme de tratament local și imunomodulator. Tratamentul chirurgical și-a plasat accentele de la intervențiile radicale la procedee mai cruțătoare cu preservare tisulară, bazat aproape complet pe tehnicile endoscopice. Actualmente standardul de aur e considerată chirurgia endoscopică combinată cu tratament anti-inflamator [80, 81, 92].

Complicații. Pe lângă potențialele complicații în urma intervențiilor chirurgicale rinosinuzale (riscul accidentării orbitei și/sau penetrării intracraniene), e un risc suplimentar de afectare a structurilor expuse, cum ar fi dura mater și orbita, deoarece adesea boala se limitează cu ace structuri, fără să le invadeze [79]. Extinderea RSFA dincolo de limitele sinusurilor paranazale apare, cel mai frecvent, în orbită, urmată de fosele craniene anterioară, medie și posterioară, respectiv [81].

Implicarea orbitei fără pierderea vederii a fost constatată în 14,6% dintre pacienți și rezultă, mai frecvent, în proptosis (6,1%) și telecantus (7,3%). Pierderea vederii (3,7%) e reversibilă cu tratamentul chirurgical imediat al afecțiunii de bază [81].

Evoluția și prognosticul. RSFA e o inflamație fungică non-invazivă, rezistentă, mediată imun, cu o predispoziție marcată pentru recurență. Intervenția chirurgicală pentru RSFA fără tratament medical postoperator e asociată cu rate de recurență de până la 100%. Tratamentul medicamentos, fără intervenție chirurgicală, de asemenea, nu e eficient pe termen lung. Intervenția chirurgicală combinată cu tratament medical reduce rata de recurență de la 50% până la 15% [185]. Ratele globale de recurență precoce (luni) sau tardivă (ani) variază de la 10% până la 100% cu diferite grade de severitate [79, 81, 82, 92, 157, 210].

În concluzie, RSFA e o entitate unică cu controverse în clasificare, patogeneză, criterii de diagnostic și protocoale de management. Diagnosticul RSFA combină examenul clinic, radiologic, microbiologic și patologic. Maladia e o interacțiune complexă a hipersensibilității sistemice/locale IgE-mediate la antigenele fungice, mecanismelor de apărare ale gazdei (înnăscute și de adaptare) și posibil superantigenilor. Managementul RSFA e, în mare măsură, chirurgical și imunomodulator, antifungic complementar. Rolul antagoniștilor de leucotriene necesită mai multe dovezi. Sunt necesare studii moleculare pentru a elucida mecanismele de infiltrare, activare și menținere a răspunsului imun pentru tratamentul direcționat [185, 210, 235].

1.3. Particularitățile clinice de diagnostic și tratament ale rinosinuzitelor fungice invazive

RSFI e o afecțiune care necesită diagnostic de urgență și tratament precoce din cauza pronosticului vital și funcțional rezervat pentru inițierea tratamentului agresiv chirurgical și sistemic antifungic. Esențial, această afecțiune apare la pacienții imunocompromiși - cu neutropenie, care administrează terapie imunosupresoare, cu afecțiuni hematologice maligne, cu transplant de organe și de măduvă osoasă, infectați cu virusul imunodeficienței umane în stadiu avansat, corticodependenți, cu diabet zaharat și malnutriție de proteine. Astfel, majoritatea pacienților cu RSFI au deja o dezvoltare fizică slabă, din cauza bolilor anterioare sau asociată tratamentului, iar pronosticul e rezervat și mortalitatea ridicată. În plus, acești factori contribuie la dificultăți în diagnosticul și tratamentul RSFI, care poate progresa rapid cu dereglări semnificative [3, 17, 28, 144].

Speciile *Aspergillus* și *Mucormycosis* sunt cele mai frecvente organisme în RSFI. Majoritatea infecțiilor fungice invazive sunt cauzate de *Aspergillus fumigatus* - în aproximativ 80% din cazuri. A doua cea mai frecventă specie patogenă (aproximativ 15-20%) e *Aspergillus flavus* și într-o măsură mai mică, *Aspergillus niger* și *Aspergillus terreus* [3, 201].

Pentru diagnosticul RSFI sunt propuse următoarele criterii de diagnostic: (1) RS confirmată la examenul imagistic, (2) dovada histopatologică de invazie fungică a mucoasei, submucoasei, vaselor sangvine sau oaselor sinusurilor paranasale și (3) țesut necrotic cu infiltrare minimă de celule inflamatorii [3, 11, 17].

Rinosinuzita fungică invazivă acută e, în general, o afecțiune rară, dar cea mai periculoasă formă de RSF și cea mai frecventă formă de RSFI, cu o evoluție de până la 4 săptămâni, la pacienți imunocompromiși, progresează rapid, pune în pericol viața și necesită monitorizare exigentă. Pacienții cu această afecțiune în antecedente au o rată de supraviețuire de 20-75%, care se corelează cu controlul afecțiunii de bază. Studiile recente au evidențiat, concomitent cu îmbunătățirea diagnosticului, tratamentului și profilaxiei (supravegherea activă a populației cu risc, inversarea neutropeniei și altor cauze de imunosupresie, inversarea cetoacidozei diabetice, debridarea chirurgicală agresivă și chimioterapia sistemică antifungică), ameliorarea ratelor de supraviețuire cu reducerea mortalității de la 50-80% la circa 18% [9, 46, 65, 93, 157, 164].

Etiologie și patogenie. Afecțiunea apare destul de rar (până la 4% dintre pacienții cu transplant de măduvă osoasă) afectând în special pacienții sever imunocompromiși. Persoanele cu disfuncție de neutrofile sau neutropenie în maladiile maligne hematologice, sindromul imunodeficienței dobândite, anemie aplastică, diabet zaharat necontrolat sau hemocromatoză

sunt cele mai vulnerabile. Pacienții cu transplant de organe sau de măduvă osoasă, cu chimioterapie anticancer și utilizarea pe termen lung de corticosteroizi, de asemenea, sunt vulnerabili [9, 10, 65, 82, 164, 211].

Infecția e adesea atribuită invaziei fungice, care au colonizat anterior sinusurile, sau sporilor de fungi inhalați. *Aspergillus* sau fungii din clasa *Zygomycetes* (*Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor*, *Absidia*) sunt cei mai frecvenți agenți cauzativi, afecțiunea pe care o declanșează având o evoluție bruscă și extrem de agresivă, o perioadă de până la 4 săptămâni. Fungii se dezvoltă și progresează rapid prin invadarea vaselor sangvine arteriale [211]. Necroza tisulară, secundară obstrucției fluxului sangvin, conduce la infarct tisular de culoare pală, gri sau neagră. Prin țesutul osos al sinusurilor fungii se extind și invadează zonele adiacente (palatul dur, orbita, sinusul cavernos, nervii cranieni, baza craniului, artera carotidă și creierul). Afecțiunea se poate răspândi rapid (ore sau zile) și poate pune viața în pericol în cazul în care e nedagnosticată oportun sau netratată [9, 17, 65, 82, 93, 157].

Diagnostic. Criteriile de diagnostic propuse pentru RSFI acută includ (1) îngroșarea mucoasei sau nivele de fluid-aer care corespunde sinuzitei pe scanogramele imagistice și (2) dovada histopatologică a hifelor fungice în mucoasa, submucoasa, vasele sangvine sau oasele sinuzale [65, 164, 195, 236].

Examenul fizic și endoscopia nazală sunt esențiale pentru determinarea semnelor de edem semnificativ, paloare, ischemie sau necroza mucoasei nazale și sinusurilor paranazale. Imagistica cu examenul fizic și endoscopia cu biopsie sunt cruciale în diagnosticul afecțiunii [11, 55, 164, 255].

Având în vedere rata de mortalitate ridicată și simptomele precoce nespecifice, RSFI acută trebuie suspectată la orice pacient care prezintă simptome de RS și antecedente de disfuncții ale sistemului imunitar sau diabet zaharat slab controlat [46, 164].

Tablou clinic. Simptomele primare pot mima RSC bacteriană și includ febra, congestia nazală, dureri faciale, epistaxis, cefalee. Ulterior, pacienții pot prezenta o fază "latentă", în care durerea poate deveni tranzitorie cu trecere rapidă la debutul semnelor și simptomelor severe. Simptomele tardive pot include senzație de amorțeală facială sau amorțeală a palatului, ptoză, tulburări de vedere, edem facial, dureri dentare, simptome neurologice centrale și chiar deces. Afecțiunea, mai ales în cazul extinderii intracraniene, poate fi fatală cu rate de mortalitate pe termen scurt de 30-83% dintre pacienți, iar în cazul afecțiunii netratate - o rată de mortalitate de 97-100% [46, 65, 93, 157, 164, 211].

Cel mai frecvent factor care predispune la RSFI acută e neutropenia, în special mai mică de 1000 neutrofile/ μ L de sânge, ceea ce reduce semnificativ răspunsul inflamator și capacitatea organismului de a combate infecția [45, 65].

RSFI acută e cel mai bine vizualizată la endoscopia nazală și afectează, de obicei, septul nazal, cornetele și sinusurile paranasale. Sunt prezente ulcere necrotice de sept nazal (escare), pe măsură ce vasele sangvine sunt afectate se necrotizează și țesutul acestora [10, 65, 93, 157, 236].

Imagistica prin TC e o urgență vitală în diagnosticul RSFI acute. Criteriile sugestive pentru această afecțiune includ edem în cavitatea nazală, îngroșare mucoperiosteală a sinusurilor, eroziune osoasă, invazie orbitală, edem a țesuturilor moi faciale și infiltrarea țesuturilor moi periantrale sau retroantrale. Deși ace constatări nu sunt patognomonice pentru RSFI acută, cea mai frecventă constatare pe scanogramele TC e îngroșarea unilaterală severă a mucoasei cavității nazale și țesuturilor moi, inclusiv cornetelor, septului și părții inferioare nazale [211]. Distrucțiunile osoase pot fi ușor observate pe imaginile TC cu extindere intracraniană și intraorbitală a inflamației – tablou extrem de sugestiv pentru RSFI acută, dar, de multe ori, constatat tardiv. Cel mai frecvent sunt afectate sinusurile maxilare și etmoidale, există și o predilecție pentru implicarea unilaterală a sinusurilor etmoid și sfenoidal [11, 65, 93, 164].

IRM e o altă metodă utilă în depistarea RSFI acute. Metoda e mai sensibilă, comparativ cu TC, în screening-ul precoce și diagnosticul RSFI acute, e superioară în evaluarea extinderii intracraniene și intraorbitale a afecțiunii [11, 65, 93, 157, 164].

Cu toate acestea, ”standardul de aur” pentru diagnosticul RSFI acute e examinarea histopatologică, care, însă, e consumatoare de timp și poate reține constatarea diagnosticului și administrarea tratamentului. Examenul histopatologic evidențiază hife fungice în mucoasa sinuzală, submucoasă, vasele sangvine sau oase și invadarea țesuturilor moi, vasculită cu tromboză, hemoragie, necroză tisulară și infiltrate acute cu neutrofile [9, 11, 157, 164, 236].

Tratamentul RSFI acute constă în (1) debridarea chirurgicală agresivă promptă a țesuturilor afectate, care reprezintă ”standardul de aur”, (2) inversarea imunosupresiei și (3) tratamentul antifungic sistemic adecvat (amfotericina B - doze intravenoase de 0,25-1,0 mg/kg/zi până la o doză totală de 2-4 g timp de 6-8 săptămâni) [10, 11, 63, 65, 93, 157]. După excluderea speciilor de *Mucormycosis*, se administrează intravenos voriconazol (6 mg/kg în 2 doze și apoi 4 mg/kg la fiecare 12 ore) - remediu eficient pentru tratamentul speciilor de *Aspergillus* și *Dematiaceous* [144, 234, 236].

În cazul când RSFI acută e rezistentă sau pacientul prezintă intoleranță la amfotericina B, tratamentul alternativ e cu isavuconazole (Cresemba), un antifungic nou aprobat, sigur și eficient din punct de vedere clinic. Preparatul oferă distincte avantaje față de amfotericina B și

posaconazole, deoarece nu e asociat cu nefrotoxicitate, posedă absorbție și biodisponibilitate excelente și e bine tolerat [46].

Luând în considerație rapiditatea cu care evoluează RSFI acută, tratamentul trebuie să fie la fel de eficient. Acesta constă într-o combinație de intervenții chirurgicale, medicație antifungică eficientă și tratament imunomodulator pentru restabilirea imunității pacientului. Uneori sunt necesare intervenții chirurgicale repetate, pentru a controla evoluția procesului patologic. Dezavantajele intervenției chirurgicale sunt hemoragia la pacienții cu neutropenie, anemie și trombocitopenie și defectele mucoaselor care expun țesuturile invaziei fungice. Cunoașterea afecțiunii, diagnosticarea în timp util și inițierea precoce a tratamentului combinat (chirurgical, antifungic și imunomodulator) a contribuit la creșterea ratei de vindecare până la 30-80% și reducerea ratei de mortalitate până la 10-40%. Cea mai mică rată de vindecare e asociată cu imposibilitatea inversării imunosupresiei și cu extinderea intracraniană a leziunii [10, 11, 65, 144, 164, 234].

Normalizarea sistemului imun e un pas important în tratamentul RSFI acute și include inversarea cetoacidozei diabetice la pacienții cu diabet zaharat, creșterea numărului absolut de neutrofile la pacienții cu neutropenie secundară, contramandarea imediată a tratamentului imunosupresiv [65, 157].

Prognosticul e extrem de rezervat în cazul în care răspunsul imun al gazdei nu se îmbunătățește și e prezentă extinderea intracraniană a leziunii [65].

Rinosinuzita fungică invazivă cronică, spre deosebire de RSFI acută, e mult mai rară, evoluează o perioadă mai îndelungată (de la 4 până la 12 săptămâni sau mai mult) și prezintă un proces distructiv mult mai lent. Progresarea insidioasă are loc pe parcursul mai multor luni până la ani, în care organismele fungice invadează mucoasa, submucoasa, vasele sangvine și pereții osoși ai sinusurilor paranazale. Extinderea către rețeaua vasculară sau structurile adiacente și reacțiile inflamatorii sunt foarte rare. Cele mai afectate sunt osul etmoid sau sinusurile sfenoidale, dar poate implica orice sinusuri paranazale [9, 65, 93, 157, 164].

Maladia e declanșată frecvent de speciile de fungi *Mucor*, *Rhizopus*, *Aspergillus*, *Bipolaris* și *Candida* [65, 93, 144, 157].

Pacienții sunt, de obicei, imunocompetenți, iar cei imunocompromiși au o predispoziție evidentă. Pacienții au un istoric de RSC. Simptomele pot include dureri ale sinusurilor paranazale, secreție nazală sero-hemoragică, epistaxis, PN și febră. În cazul extinderii leziunii, pacienții pot acuza edem periorbital, ptoză, tulburări ale vederii până la orbire, paralizii ale nervilor cranieni și implicarea țesuturilor moi. Distrucția plăcii cribriforme poate fi succesivă cu cefalee cronică, convulsii, deficite neurologice focale. Invazia în fosa pterigopalatină, fosa

infratemporală și baza craniului se poate manifesta prin neuropatie craniană [10, 65, 93, 157, 164, 201].

Examinarea intranasală relevă congestie nazală și mucoasă polipoidală. Pot fi identificate mase ale țesuturilor moi [93]. La TC non-contrast se vede o hiperatenuare a țesuturilor moi în unul sau mai multe sinusuri paranazale, care poate imita mase sau o tumoare malignă cu distrugerea pereților sinusurilor și extinderea pe limitele acestuia. La IRM scade intensitatea semnalului pe imaginile T1 și semnificativ e diminuată intensitatea semnalului pe imaginile T2. În sinusurile paranazale se pot vedea și modificări pestrițe lucente sau distrugere osoasă neregulată. Pot fi constatate, de asemenea, modificări sclerotice în pereții osoși ai sinusurilor afectate, care reprezintă leziunea cronică a sinusurilor [93, 201].

Histopatologic se identifică invazie fungică în mucoasă și, ocazional, în vasele sangvine, infiltrat inflamator cronic de limfocite, celule gigante și granuloame necrotice [9, 65, 93, 157, 164].

Invazia structurilor adiacente - orbita, sinusul cavernos și fosa craniană anterioară - poate duce la abces epidural, abces sau encefalită parenchimatousă, meningită, tromboza sinusului cavernos, osteomielită, anevrism micotic, accident vascular cerebral și diseminare hematogenă [93].

La fel ca și în cazul RSFI acute, se va monitoriza restabilirea echilibrului imunitar, prin excizia chirurgicală a țesuturilor afectate și formațiunilor dezvoltate și administrarea tratamentului antifungic sistemic [82, 93, 157, 164, 236]. Terapia medicamentoasă trebuie să fie la fel de agresivă ca și pentru RSFI acută, deși ratele de mortalitate și morbiditate sunt mai mici. În cazul invaziei în structurile adiacente (sinusul cavernos sau intracranian) rata de mortalitate e ridicată [93, 157, 164].

Rinosinuzita fungică invazivă granulomatoasă, cunoscută și sub numele de granulom paranazal primar și RSF indolentă, se întâlnește la pacienții cu o deficiență imunitară ușor identificabilă. Mai mult decât atât, incidența acei afecțiuni predomină în Sudan, India, Pakistan și Arabia Saudită. De obicei, RSFI granulomatoasă e provocată de *Aspergillus Flavus*. Evoluția e lent progresivă, mai mare de 12 săptămâni și poate dura de la câteva luni până la câțiva ani, iar simptomele includ migrene cronice și edem gradual al feței, până când poate fi afectată vederea [9, 10, 65, 144, 164, 202].

Pacienții sunt, în general, imunocompetenți. Simptomele includ ptoză sau o masă cu extindere în nas, orbită sau sinusurile paranazale. Numele afecțiunii provine de la o particularitate utilizată în diagnosticare - dezvoltarea unor infiltrații granulomatoase inflamatorii și fibroză considerabilă. Granulomul e non-cazeos cu celule gigante, uneori cu hife, vasculită,

proliferare vasculară și fibroză perivasculară (leziuni inflamatorii în formă nodulară). Evoluția e indolență cronică cu o eventuală extindere dincolo de pereții sinusurilor paranazale - extindere orbitală și intracraniană [9, 10, 65, 93, 164].

Constatările imagistice sunt rare și similare cu cele ale RSFI cronice. Afecțiunea e de multe ori depistată abia atunci când pacientul se prezintă cu un surplus de țesut la nivelul obrazului, a orbitei, a nasului sau a sinusurilor paranazale. La analiza microscopică se observă formațiunile încapsulate granulomatoase specifice, care conțin fungi *Aspergillus flavus*, celule gigante și celule plasmatică [10, 65, 93, 144, 157, 202].

Tratamentul include o combinație din intervenția chirurgicală (debridare) și remedii antifungice. Rezecția chirurgicală e pilonul principal al tratamentului. Dacă intervenția chirurgicală nu e inițiată în timp util, leziunea poate invada structurile adiacente, având ca rezultat un prognostic mai rezervat. Agenții antifungici (itraconazol în doză de 8-10 mg/kg/zi) sunt utilizați, de obicei, pentru a reduce rata postoperatorie mare de recidivă [10, 65, 93, 144, 164, 236].

În concluzie:

1. RSF e o afecțiune frecventă, incidența căreia s-a mărit considerabil, datorită creșterii numărului și diversității fungilor patogeni, implicați în afecțiune, supraviețuirii pacienților, metodelor contemporane de diagnosticare și majorării frecvenței condițiilor care favorizează infecțiile fungice. În prezent sunt recunoscute 5 tipuri de RSF: non-invazivă (FB, RSFA) și invazivă (acută/fulminant, cronică, granulomatoasă). Fiecare dintre subtipurile de RSF are o prezentare clinică diferită, distinctă de alte forme și parțial suprapusă, e asociată cu caracteristici imagistice unice și tratament specific.
2. Diagnosticul RSF e, în primul rând, histologic. Distincția între RSFI și RSF non-invazivă e bazată pe dovezi histopatologice de invazie fungică a mucoasei sinusurilor, osului, vaselor sangvine și eventual răspândirea în structurile și țesuturile adiacente (orbită, baza craniului anterior și fosa pterigopalatină).
3. Managementul eficient al RSF necesită diagnostic și clasificare histologică corecte, deoarece evoluția, tratamentul și prognosticul RSF cauzate de diferite specii, îndeosebi *Aspergillus* și *Mucorales*, sunt radical diferite.
4. Tratamentul include îndepărtarea completă a leziunii și drenajul adecvat al sinusului prin intervenție chirurgicală combinate cu tratament antifungic și imunomodulator.
5. Datorită absenței informației științifice specializate la capitolul funcționării epitelului mucociliar la pacienții cu FB al sinului maxilar ne-am propus un studiu

clinic amplu în special pentru analiza și aprecierea stării funcționale a mucoasei nazale la această categorie de pacienți.

6. Luând în considerare reținerea regenerării mucoasei nazale postoperator la pacienții cu FB ne-am propus ca scop utilizarea în schema de tratament conservator a fitopreparatului Sinupret extract, utilizând capacitățile regeneratorii ale componentelor acestuia pentru restabilirea integrității și activității dinamice ale epitelului mucociliar nazal.

Reieșind din cele menționate anterior, ne-am propus următorul **scop al lucrării** – studierea prospectivă comparativă a particularităților microbiologice, histomorfologice și funcționalității epitelului ciliat pseudostratificat nazal in vitro la pacienții cu FB al sinusului maxilar pentru optimizarea protocolului de diagnostic și tratament.

Pentru realizarea scopului au fost stabilite următoarele **obiective de explorare**:

1. Studiarea ponderii *fungus ball* al sinusului maxilar în varietatea afecțiunilor rinosinuzale.
2. Determinarea funcționalității epitelului mucociliar in vitro (microscopie optică) și particularităților histomorfologice la pacienții cu *fungus ball* al sinusului maxilar.
3. Stabilirea diversității agenților microbiologici implicați în *fungus ball* al sinusului maxilar.
4. Elaborarea unui algoritm de diagnostic și tratament standardizat pentru pacienții cu *fungus ball* al sinusului maxilar.

2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

2.1. Caracteristica generală a metodologiei de cercetare

Lucrarea a fost efectuată în cadrul catedrei de Otorinolaringologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Temițanu” cu baza clinică în secția Chirurgie funcțională, fonoaudiologie și recuperare ORL a IMSP Spitalul Clinic Republican ”Timofei Moșneaga” din Chișinău, Moldova în perioada anilor 2016-2019.

Studiul a fost realizat în patru etape.

Etapa I. Definierea problemei: documentarea științifică în domeniu prin studierea literaturii științifice și metodico-didactice pe tema ce vizează cercetarea, determinarea scopului și obiectivelor studiului, precizarea volumului loturilor de studiu, elaborarea planului de cercetare.

Etapa II. Observarea statistică și acumularea materialului: elaborarea anchetelor și instrumentelor de colectare a materialului de studiu, înregistrarea caracteristicilor fenomenelor și colectivităților studiate utilizând procedeele de înregistrare totală sau parțială (extragerea informației din documentația medicală, înregistrarea datelor în cadrul anchetelor prin sondaj, metode clinice generale de cercetare, metode de laborator, metode speciale de investigare – electronoptice, microbiologice, citologice, histologice, metode imagistice de studiu rinosinuzal – radiografia convențională, TC, IRM).

Etapa III. Evaluarea statistică a rezultatelor obținute.

Etapa IV. Analiza rezultatelor obținute și argumentarea științifică a strategiilor: evaluarea indicilor de bază care caracterizează loturile de studiu, estimarea prospectivă comparativă a indicilor microbiologici, histomorfologici și funcționalității epitelului ciliat pseudostratificat nazal in vitro, elaborarea algoritmului de diagnostic și tratament standardizat pentru pacienții cu RSF.

În conformitate cu datele statistice ale IMSP Spitalul Clinic Republican ”Timofei Moșneaga”, în perioada 2011-2015 în secția Otorinolaringologie au fost tratați 51 de pacienți cu FB.

Lotul de cercetare reprezentativ a fost calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartiment ”StatCalc - Sample Size and Power” pentru studiu analitic în baza următoarelor parametre:

- Intervalul de încredere pentru 95.0% de semnificație rezultatelor
- Puterea statistică – de 80.0%
- Diferența de rezultat dintre algoritmului de tratament modificat (metoda FESS și conservator prin lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice, Sinupret extract oral

până și după FESS) și cel standard la pacienți cu metoda FESS și conservator prin lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice constituie în mediu până la 30.0%.

- Raport dintre loturile – 1:1.

Rezultat: pentru 95.0% Î valoarea calculată e de 27 și cu 10.0% de rata de non-răspuns n=30.

Pentru cercetarea vor fi create loturi în funcție de algoritmul de tratament cu valoarea de 30 de respondenți per lot cu respectarea criteriilor de includere și de excludere din cercetare.

Pentru realizarea scopului și obiectivelor de cercetare ne-am propus să efectuăm două studii: un studiu prospectiv și un studiu retrospectiv.

Studiul retrospectiv a evaluat aspectele de epidemiologie a RSF. În scopul determinării ponderii RSF și a diferitor forme de RSF printre afecțiunile rinosinuzale spitalicești, am selectat toți pacienții cu afecțiuni rinosinuzale, tratați în perioada anilor 2011-2015 în secția Chirurgie funcțională, fonoaudiologie și recuperare ORL a IMSP Spitalului Clinic Republican ”Timofei Moșneaga”.

Studiul prospectiv a fost realizat la Catedra Otorinolaringologie a IP USMF „Nicolae Timișanu” și în secția Chirurgie funcțională, fonoaudiologie și recuperare ORL a IMSP Spitalul Clinic Republican ”Timofei Moșneaga” în perioada anilor 2016-2019.

Studiul prospectiv comparativ a particularităților microbiologice, histomorfologice și funcționalității epitelului ciliat pseudostratificat nazal in vitro la pacienții cu FB al sinusului maxilar pentru optimizarea protocolului de diagnostic și tratament a fost efectuat pe un lot din 60 de pacienți adulți în vârstă de 18-68 de ani cu FB al sinusului maxilar. Am divizat lotul general de studiu în 2 subploturi (figura 1):

1. Lotul 1 de studiu (30 de pacienți) tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice- clorhidrat de xilometazolină 1mg sub formă de spray nazal 0,1%)
2. Lotul 2 de studiu (30 de pacienți) tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice - clorhidrat de xilometazolină 1mg sub formă de spray nazal 0,1% și Sinupret extract oral până și după FESS).

Criterii de includere:

- pacienți cu diagnosticul de *fungus ball* al sinusului maxilar (rinosinuzită fungică localizată a sinusului maxilar) cu vârsta ≥ 18 ani,
- pacienți investigați complet pre-operator și post-operator conform protocolului de studiu,
- pacienți care s-au prezentat la monitoring conform programărilor.

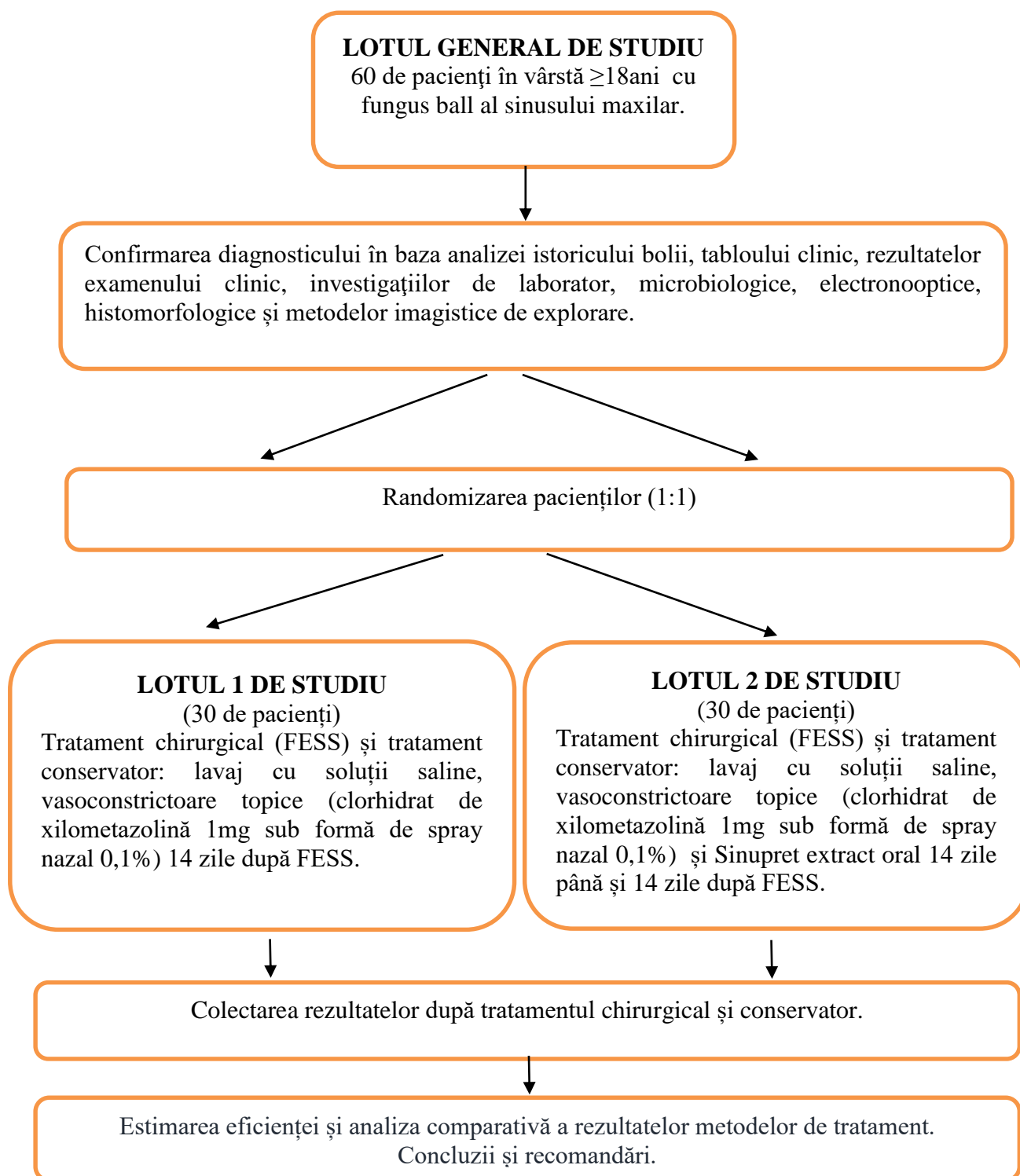


Figura 1. Design-ul studiului

Conform criteriilor de excludere, în studiu nu au fost admiși:

- pacienții cu RSF invazivă și cu RSF non-invazivă alergică,
- pacienții cu vasculita sistemică, boli granulomatoase și fibroză chistică,
- pacienții cu afecțiuni ale tractului respirator inferior, inclusiv bronșită cronică și bronșiolită difuză,
- pacienții cu tumori nazale,

- pacienții cu imunodeficiență dobândită sau congenitală,
- pacienții cu tulburări mucociliare congenitale (dischinezia ciliară primară),
- pacienții care nu au fost investigați complet preoperator sau postoperator conform protocolului de studiu,
- pacienții care nu s-au prezentat la tratament conform programării,
- pacienții care au refuzat să participe în studiu sau au abandonat studiul.

Toți pacienții au fost supuși evaluării rinosinuzale preoperatorii și postoperatorii (pe 1 lună de tratament conservativ) în conformitate cu următorul protocol:

- rinoscopia anterioară,
- endoscopia nazală,
- investigații paraclinice: hemoleucograma, IgE totală și proteina C reactivă în serul sangvin,
- investigații microbiologice (determinarea florei bacteriene și fungice în speciimenele intraoperatorii),
- investigații histomorfologice a speciimanelor de biopsie intraoperatorie,
- investigații citologice în mucusul nazal,
- estimarea activității cililor vibratili a mucoasei nazale în dinamică - până și după tratament,
- investigații instrumentale (TC cu stadializarea conform sistemului de scoruri Lund-Mackay),
- calitatea vieții pacienților a fost evaluată cu ajutorul scalei specifice SNOT-22.

Evaluările prin endoscopie nazală și TC au fost efectuate la necesitate de către specialiști de înaltă competență în domeniul respectiv.

Protocolul de studiu a fost aprobat de Comitetul de etică al IP USMF „Nicolae Timișanu”. Acordul informat a fost obținut de la fiecare pacient înainte de includerea în studiu. Toți pacienții au fost informați despre beneficiile și riscurile intervenției chirurgicale și a tratamentului conservativ pentru FB al sinusului maxilar.

2.2. Caracteristica generală a loturilor de studiu

Studiul prospectiv comparativ a fost efectuat pe un lot din 60 de pacienți adulți (44 bărbați și 16 femei) în vârstă de 18-68 de ani (vârsta – 41 ± 1 ani) cu FB al sinusului maxilar. Lotul general de studiu a fost divizat în 2 subploturi randomizate (1:1): lotul 1 de studiu (30 de pacienți) tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice) și lotul 2 de

studiu (30 de pacienți) tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice, Sinupret extract oral până și după FESS).

Loturile de studiu erau similare în funcție de vârstă, sex, activitatea în câmpul muncii și mediul de trai (tabelul 1). Valoarea medie a vârstei a constituit 42 ± 2 ani în lotul 1 de pacienți și 40 ± 2 ani în lotul 2 de pacienți ($p>0,05$). Repartizarea în funcție de sex era similară în ambele loturi de studiu, iar pe 2/3 dintre pacienții incluși în studiu erau femei: 9 bărbați în lotul 1 și 7 bărbați în lotul 2 ($p>0,05$), 21 femei în lotul 1 și 23 femei în lotul 2 ($p>0,05$). În structura pacienților conform stării sociale predominau persoanele încadrate în câmpul muncii – a câte 90% de pacienți din ambele loturi de studiu ($p>0,05$). Proveneau din mediul rural 40,0% pacienți din lotul 1 și 36,7% pacienți din lotul 2 ($p>0,05$), iar din mediul urban – 60,0% pacienți din lotul 1 și 63,3% pacienți din lotul 2 ($p>0,05$).

Tabelul 1. Caracteristica generală a loturilor de studiu

Acuze	Lotul 1	Lotul 2	P
Vârsta (ani)	42 ± 2	40 ± 2	$>0,05$
Sexul (abs.)			
- bărbați	9	7	$>0,05$
- femei	21	23	$>0,05$
Activau în câmpul muncii (%)	90,0	90,0	$>0,05$
Mediul de trai (%)			
- rural	40,0	36,7	$>0,05$
- urban	60,0	63,3	$>0,05$

2.3. Metode de investigații și tratament

Metode clinice. Toți pacienții din loturile de studiu au fost supuși *examenului subiectiv* (colectarea anamnezei, istoricului medical și istoricului afecțiunii), *examenului obiectiv* (inspecția și palparea), *examenului endocavitar* (narinoscopia și rinoscopia anterioară) [48, 253].

Metode de laborator. Specimenele de mucină și mucoasă din sinusul maxilar au fost prelevate intraoperator pentru analiza bacteriană, cultura fungică (fig. 24–vezi pag. 91) și examenul histopatologic (fig. 26, 27 – vezi pag. 97). Materialul a fost plasat direct în containere sterile și trimise imediat la laborator. Aceste specimene de biopsie au fost procesate conform procedurilor standard (centrifugate, lichefiate, diluate și tamponate) în termen de 24 de ore, în unele cazuri după refrigerare pe noapte [25]. Numărul minim de secțiuni necesare pentru a asigura o precizie acceptabilă (5%) pentru evaluarea histologică a fost de 2 [48].

Mostrele pentru examenul citologic au fost obținute prin chiuretaj (răzuire) sau periere nazală din cornetul nazal inferior. Cornetul inferior a fost selectat datorită accesului facil postoperator și corelației cu afecțiunea locală a sinusurilor, fiind o sursă naturală semnificativă de epiteliu respirator ciliat [43, 48].

Specimenele tisulare de biopsie din epiteliul nasosinuzal ciliat al cornetului nazal inferior (explante) au fost prelevate endoscopic în sala de examinări la toți pacienții înainte de intervenția chirurgicală. Probele au fost imediat plasate în soluție Ringer și examinate cu ajutorul microscopiei optice [155].

Hemoleucograma și concentrația proteinei C reactive au fost determinate în serul sangvin, iar numărul de eozinofile/neutrofile au fost apreciate în mucusul nazal în conformitate cu metodele standard.

Metode speciale de laborator.

1. *Examenul microbiologic.* Materialul biologic prelevat din FB și secrețiile maxilare colectate intraoperator au fost introduse în tampon E-swab prevăzut cu mediu de transport Amies pentru efectuarea culturii și expediate la laborator în timp de 24 ore cu prelevarea concomitentă a materialului nazal pe două frotiuri colorație Romanovschi-Giemsa pentru examen microscopic direct a agenților fungici. Culturile au fost supuse identificării speciilor de bacterii și fungi folosind metode microbiologice standard. Culturile bacteriene au fost stabilizate pe mediile: Columbia agar cu 5% sânge de berbec, chocolate agar, agar Mac Conkey, Manitol salt agar. Culturile fungice au fost stabilizate pe mediu Sabouraud cu cloramfenicol. Pentru efectuarea antibioticogramei prin metoda difuzimetrică Kirby-Bauer s-a utilizat mediu Mueller Hinton cu 5% sânge de berbec și Mueller Hinton Agar. Sensibilitatea la Haemophilus a fost efectuată cu ajutorul HTM (Haemophilus test medium). Microcomprimarea impregnate cu antibiotice în concentrații standard, selectate în funcție de germele izolat conform recomandărilor CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute). Pentru efectuarea fungigramei a fost utilizat mediu Mueller Hinton Agar 2% glucose cu albastru de metilen. Mediile utilizate în cercetare au fost produse de compania Oxoid, țara de proveniență - Anglia. Examenul microbiologic a fost elaborat în cadrul laboratorului central Synevo (fig. 24—vezi pag. 91).

2. *Examenul histopatologic.* Secțiunile histologice de mucoasă nazală și corp fungic au fost preparate conform metodei standard cu fixare în 10% formalină tamponată neutră și încorporate în parafină. Secțiuni seriale multiple ale diferitelor probe de la fiecare pacient au fost colorate cu hematoxilină/eozină și azur eozină, pentru a identifica eozinofilele în mucus și impregnate cu Grocott-Gomori metenamină de argint pentru a identifica fungii. Anatomopatologul a fost avertizat să acorde o atenție deosebită la mucină, concentrându-se

asupra elementelor fungice și eozinofile. Examenul histopatologic a fost efectuat la Catedra de Histologie, Citologie și Embriologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testițanu" (figura 26, 27 – vezi pag. 97).

3. *Examenul citologic.* În secretul nazal am evaluat prezența și numărul eozinofilelor și celulelor inflamatorii pentru confirmarea genezei alergice sau inflamatorii, prezența celulelor neoplazice în suspiciunea de cancer. Testul pozitiv (>10% eozinofile în mucusul nazal) are un indice ridicat de suspiciune de alergie, iar testul negativ (<5% eozinofile în mucusul nazal) susține un diagnostic de rinită non-alergică cu sindrom eozinofilic [48]. Raportul eozinofile/neutrofile a fost elaborat în cadrul laboratorului central Synevo. Materialul biologic a fost prelevat din sinusul maxilar afectat cu efectuarea frotiului amprență, colorație hematoxilină-eozină.

4. *Examenul prin microscopie optică* a fragmentelor epiteliale ciliate cu imagini video de mare viteză (microscop optic Carl Zeiss A2 și videocamera Nikon full HD). Materialul biologic a fost prelevat de pe cornetul nazal inferior. Am analizat FBC în meatul inferior din două motive: 1) e anatomic distinct de celelalte două și izolat funcțional de căile de drenaj sinuzal, 2) ar identifica dacă rezultatele studiilor anterioare folosind epiteliul cornetelor inferioare sunt reprezentative pentru restul cavității nazale [155]. Examinarea videomicroscopică a fost efectuată în cadrul Catedrei de Histologie, Citologie și Embriologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testițanu" și în cadrul secției de Chirurgie funcțională, fonoaudiologie și recuperare ORL a IMSP "Timofei Moșneaga" din Chișinău (fig. 25 – vezi pag. 95).

Metoda tradițională de determinare a FBC implică numărarea mișcărilor ciliare în raport cu numărul de cadre pe secundă în perioada mișcărilor lente de recuperare, aplicând următoarea formulă:

$$\text{FBC (Hz)} = 400 (\text{numărul de cadre pe secundă}) / \text{numărul de cadre pentru } 10 \text{ bătăi} \times 10 [172].$$

Metode instrumentale.

Endoscopia nazală poate depista mucoasa alergică și inflamată, secreții sau congestia meatului mijlociu, prezența PN. Noi am utilizat un endoscop flexibil, atașat la o sursă de lumină cu fibră optică, un unghi optic de 25-30° cu un calibru de 2,5-4 mm. Inițial am inspectat partea inferioară a nasului până la nazofaringe (septul nazal, cornetul inferior, coana și nazofaringele). Ulterior, am evaluat marginea mijlocie a coanei spre rostrum sphenoidale cu informații despre coana mijlocie și superioară, drenajul din sinusuri, posibilitatea de acces a ostiumului meatal și deschiderea sinusului sfenoid. În cele din urmă, am inspectat complexul ostiomeatal, bula etmoidală și accesul la sinusul frontal [48, 130].

Metode imagistice.

1. *Examenul radiologic.* Pentru sinusurile anterioare ale feței, incidența cea mai utilizată e menton-nas-placă, bolnavul fiind așezat cu fața în jos, cu gura deschisă, peste caseta cu filmul radiologic. Sinusurile trebuie să aibă, în mod normal, o transparență asemănătoare orbitei. Se pot vedea voalări (în sinuzite), distrucții osoase (în tumori), linii de fractură, corpi străini radioopaci.

2. *Tomografia computerizată* a sinusurilor paranazale s-a transformat în zilele noastre în investigația de elecție pentru diagnosticul imagistic al bolilor nazale și a sinusurilor paranazale. Spre deosebire de radiografia simplă, TC a sinusurilor paranazale indică detalii anatomice concludente ale țesuturilor moi și osoase, ajută la diagnostic și oferă detalii anatomice rinosinuzale pentru siguranța intervenției chirurgicale. Scanările sunt obținute în secțiuni axiale, de la acoperișul sinusului frontal la sinusul maxilar cu maxilarul superior aliniat și fixat pentru a reduce artefactele dentare [48, 223, 240].

Am estimat scorul Lund-Mackay, calculat în baza TC. Fiecare grup sinuzal (maxilar, anterior etmoidal, posterior etmoidal, sfenoidal și frontal) se clasează între 0 și 2 (0 - nici o anomalie, 1 - opacifiere parțială, 2 - opacifiere totală). Complexul ostiomeatal e marcat ca 0 - nu e obstrucționat sau 2 - e obturat. Acest scor variază de la 0 până la 24, iar fiecare parte poate fi considerată separat - de la 0 până la 12. Constatările pe scanogramele TC la pacienții cu RSC posedă o bună reproductibilitate și rămân constante în timp [44, 48, 56, 109].

Scorul normal Lund-Mackay e de 4,26 (95% ÎI, 3,43-5,10) pentru adulți și de 2,81 (95% ÎI, 2,40-3,22) pentru copii [48].

Imagistica prin rezonanță magnetică e recomandată pacienților cu boală inflamatorie a sinusurilor paranazale complicată, care se întinde dincolo de limitele cavităților rinosinuzale și/sau la pacienții cu suspiecții de neoplasme [48].

Importanța clinică a TC și IRM constă în posibilitatea de a verifica inflamația mucoaselor sinusurilor paranazale. Pot fi evaluate gradul și tipul de sinuzită, prezența proceselor invazive (neoplazice și fungice) sau non-invazive. IRM oferă o mai bună imagistică a țesuturilor moi decât TC, dar e mai puțin potrivit pentru imagistica anatomiei osoase [48].

Metoda de evaluare a calității vieții. Toți participanții la studiu au completat chestionarul SNOT-22 la debutul și finele studiului (preoperator și la 1 lună postoperator) - test pentru estimarea calității vieții pacienților cu RSC [26, 27, 35].

SNOT-22 e un chestionar validat, cu 22 de elemente care estimează rezultatul tratamentului afecțiunilor cronice rinosinuzale. Scoruri mai mari ale sondajului SNOT-22 sugerează activitatea mai rea a pacientului sau severitatea simptomelor (interval total al scorului 0-110). Scorul se realizează prin intermediul răspunsurilor la scara Likert, în cazul în care: 0 - nu

sunt probleme, 1 - problemă foarte ușoară, 2 - problemă ușoară, 3 - problemă moderată, 4 - problemă gravă și 5 - problemă cât de severă poate fi [42]. Testul a provenit din RSOM-31 (protocol de măsuri și rezultate în patologiiile rinosinuzale), dezvoltat de Piccirillo și co-autori. Scopul e de a asigura o cuantificare holistică a statutului de sănătate și și calității vieții [258, 259]. SNOT-22 e recomandat pentru utilizare în cazul pacienților cu rinosinuzite cronice de EPOS 2012 și EPOS 2020 (Protocolul de poziție europeană privind rinosinuzita cronică și polipoza nazală) [56, 260]. E oferit în acces liber pentru toți specialiștii în domeniu.

Funcția olfactivă a fost evaluată prin chestionarea bolnavului privind perceperea mirosurilor de parfum, săpun, flori, alimente alterate, afumate, benzină și nu acizi, alcool care impresionează și terminațiile senzitive. Hipoosmiile și anosmiile apar cel mai frecvent în afecțiuni ce determină obstrucția nazală dar și în neuropatiile olfactive ce au un prognostic funcțional rezervat [48].

Diagnosticul FB a fost stabilit în baza manifestărilor clinice, examenelor endoscopic și imagistic, care permit suspectarea afecțiunii, însă diagnosticul definitiv a fost constatat prin studiul histopatologic. Am considerat importante pentru diagnosticul pozitiv de FB următoarele criterii: 1) tabloul clinic nespecific, similar unei RSC paucisimptomatice recidivante, rezistente la tratamentul antibacterian, 2) afectare unilaterală a sinusurilor, 3) dovada imagistică a unei opacifieri a sinusurilor paranazale cu sau fără microcalcificate asociate, 4) material mucopurulent, argilos sau cazeos în interiorul sinusurilor afectate, 5) inflamație cronică de intensitate variabilă la nivelul mucoasei sinuzale, lipsa invaziei fungice în mucoasa sinuzală, lipsa mucinei alergice în sinusuri și a reacției granulomatoase la nivelul mucoasei și vizualizarea aglomerărilor dense de hife fungice, separate de mucoasa sinuzală adiacentă, la examenele histopatologic, care confirmă diagnosticul cu certitudine [3, 15, 16, 17, 203, 221].

Metode de tratament. Decizia de tratament chirurgical era luată de otorinolaringolog în baza informațiilor obținute de la investigațiile realizate. Tratamentul chirurgical a fost efectuat în primele 7 zile de la spitalizare prin antrostomie cu ablația FB, etmoidotomie, rezecția submucoasă de cornete nazale, septoplastie.

În studiul nostru, pacienților din lotul 1 de studiu am administrat tratament chirurgical (FESS) și tratament conservator (lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice – clorhidrat de xilometazolină 1mg sub formă de spray nazal 0,1%). Pacienții din lotul 2 de studiu au primit tratament chirurgical (FESS) și tratament conservator (lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice - clorhidrat de xilometazolină 1mg sub formă de spray nazal 0,1% și Sinupret extract oral). Tratament antifungic oral sau local nu am administrat.

În studiu am folosit preparatul **Sinupret extract**, formă medicamentoasă de drajeuri 160 mg. Producător: Bionorica AG, Germania, înregistrat în anul 2012 sub formă de medicament. Producător autorizat în Republica Moldova, înregistrat în anul 2017 sub formă de medicament. Produs înregistrat și autorizat pentru utilizare și comercializare în Republica Moldova. Un comprimat filmat conține:

1. Extract uscat nativ 160,00 mg (3-6:1) derivat din rădăcină de gețiană (*Gentiana lutea* L.), flori de primula (*Primula Veris* L.), iarbă de măcriș (*Rumex crispus* L.), flori de soc (*Sambucus nigra* L.), ierburi de verbenă (*Verbena officinalis* L.) (1:3:3:3:3)*3.
2. Solvent de extracție: etanol 51% (m/m)*3.
3. Excipienți cu efect cunoscut:
 - sirop de glucoză - 3,141 mg
 - sucroză (zaharoză) - 133,736 mg [136].

Doza, modul și durata administrării: 1 drajeu de 3 ori pe zi (maximum 3 drajeuri pe zi) o perioadă de 14 zile preoperator și 14 zile postoperator. Drajeurile trebuiau înghițite cu o cantitate suficientă de lichid, fără a fi mestecate [136].

Fitopreparatul Sinupret extract a fost ales pentru administrare postoperatorie conform proprietăților regeneratorii a rădăcinii de Gețiană, flori de Primula și restabilirii funcționalității epitelului mucociliar oferită de ierburile de Verbenă, toate acestea fiind parte componentă a acestui medicament fitoterapeutic complex.

Preparatul e contraindicat persoanelor cu hipersensibilitate la unul dintre ingredientele medicamentului și pacienților cu ulcer peptic, nu e recomandat pacienților cu gastrită, afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei, copiilor și adolescenților cu vârsta sub 12 ani. Efectele secundare adverse ale preparatului includ tulburări gastro-intestinale și reacții de hipersensibilitate (alergie) [136].

2.4. Metode de procesare statistică a rezultatelor

În scopul procesării statistice, pentru fiecare pacient a fost elaborată și completată o fișă specială unde erau codificate datele social-demografice, factorii de risc, istoricul bolii, antecedentele patologice, afecțiunile concomitente, tabloul clinic preoperator, rezultatele examenului clinic, rezultatele explorărilor paraclinice și instrumentale, caracteristica metodelor de tratament chirurgical și conservator, eficiența tratamentului.

Materialele primare ale studiului au fost procesate computerizat cu ajutorul funcțiilor și modulelor programelor „Statistical Package for the Social Science” versiunea 16.0 pentru Windows și Excell (Microsoft Office) la calculatorul personal prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă.

Pentru prelucrarea statistică am aplicat un set de operații efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice [2]:

- tehnici matematico-statistice (indicatori ai seriilor dinamice, indicatori de proporție, valori medii etc.) pentru analiza comparativă a valorilor indicatorilor;
- sistematizarea materialului prin procedee de centralizare și de grupare statistică, după parametri și niveluri, obținând valorile indicatorilor primari și seriile de date statistice;
- calcularea valorilor indicatorilor derivați în dependență de forma repartizării - indicatorii relativi, ai tendinței centrale, dispersiei, formei de repartiție, variației în timp și spațiu, coeficientul t-Student;
- calcularea frecvențelor absolute (numere) și/sau relative (procente) pentru variabilele nominale sau categoriale, valorii medii și erorii standard a mediei pentru variabilele continue;
- compararea variabilelor discrete aplicând testul χ^2 după Pearson pentru tabelele de contingență pe eșantioane mari; testul χ^2 după Pearson cu corecția lui Yates pentru tabelele de contingență 2x2 cu un număr mic de observații (40-50) sau cu un număr de observații 20-50 dacă toate frecvențele așteptate (teoretice) sunt >5 ; metoda exactă după Fisher pentru tabelele de contingență 2x2 care nu satisfac criteriilor descrise anterior;
- examinarea distribuirii observațiilor pentru variabilele continue prin utilizarea testului Kolmogorov-Smirnov;
- diferența valorilor medii dintre grupuri utilizând testului „t” pentru eșantioane independente (în cazul variabilelor cu scală de interval și cu distribuție normală a valorilor) sau teste statistice neparametrice - testul Mann-Whitney U (pentru variabile cu scală ordinară sau cu scală de interval și cu distribuție anormală a valorilor);
- diferența valorilor medii dintre două eșantioane pereche utilizând testului Wilcoxon;
- analiza de varianță cu aplicarea telor de analiză post-hoc (Bonferroni) pentru testarea diferențelor multiple dintre valorile medii în loturile de studiu;
- compararea rezultatelor și aprecierea gradului de intensitate a legăturilor statistice și a influenței factorilor asupra variației fenomenelor studiate utilizând procedeul corelației, riscului relativ, coeficienții Student, Fisher și Spearman;

- analiza datelor statistice descriptive (tabele de frecvențe, grafice, indicatori numerici - valoarea cea mai mică, valoarea cea mai mare, media etc.) și inferențiale (estimarea caracteristicilor populației și testarea ipotezelor statistice);
- prezentarea datelor statistice prin procedee tabelare și grafice;
- diferențele cu valoarea bilaterală $p < 0,05$ au fost considerate statistic semnificative.

În concluzie, studiul prospectiv comparativ a particularităților microbiologice, histomorfologice și funcționalității epitelului mucociliar nazal in vitro în scopul ajustării corecte a protocolului de diagnostic și tratament a fost efectuat pe un lot din 60 de pacienți adulți în vârstă de 18-68 de ani cu FB al sinusului maxilar. Am divizat lotul general de studiu în 2 subloturi: lotul 1 de studiu (30 de pacienți) tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice) și lotul 2 de studiu (30 de pacienți) tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice, Sinupret extract oral până și după FESS).

Materialele primare ale studiului au fost procesate computerizat cu ajutorul funcțiilor și modulelor programelor „Statistical Package for the Social Science” versiunea 16.0 pentru Windows și Excell (Microsoft Office) la calculatorul personal prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă.

3. DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU *FUNGUS BALL* AL SINUSULUI MAXILAR

3.1. Ponderea *fungus ball* al sinusului maxilar în varietatea afecțiunilor rinosinuzale

Ponderea FB al sinusului maxilar în diversitatea afecțiunilor rinosinuzale a fost evaluată în secția Chirurgie funcțională, fonoaudiologie și recuperare ORL a IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga". Pe parcursul anilor 2011-2015 au fost spitalizați, diagnosticați și tratați 7696 de pacienți cu afecțiuni rinosinuzale, inclusiv 51 de pacienți cu FB al sinusului maxilar (tabelul 2, figura 2).

Tabelul 2. Pacienți cu FB al sinusului maxilar tratați în secția Otorinolaringologie a IMSP Spitalului Clinic Republican "Timofei Moșneaga" în perioada 2011-2015

Anul	Număr de pacienți cu FB al sinusului maxilar	Număr de pacienți cu afecțiuni rinosinuzale	%
2011	1	1520	0,07
2012	2	1534	0,13
2013	5	1544	0,32
2014	17	1532	1,11
2015	26	1566	1,67
Total	51	7696	0,66

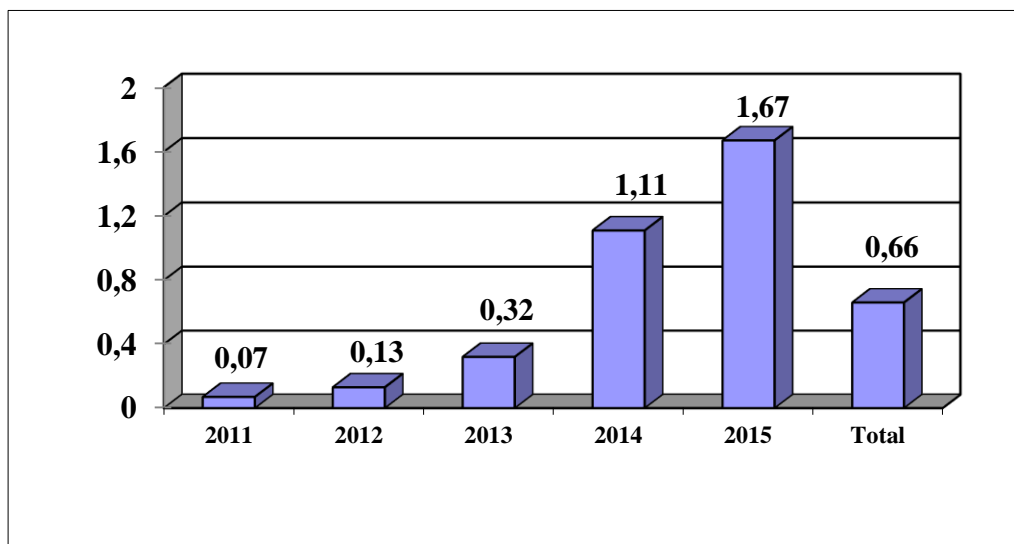


Figura 2. Frecvența pacienților cu fungus ball al sinusului maxilar (%) în varietatea afecțiunilor rinosinuzale

În perioada 2011-2015, ponderea FB al sinusului maxilar în varietatea afecțiunilor rinosinuzale în secția Chirurgie funcțională, fonoaudiologie și recuperare ORL a IMSP Spitalului

Clinic Republican "Timofei Moșneaga" a crescut consecutiv în perioada 2011-2015: de la 0,07% în anul 2011, la 0,13% în anul 2012, 0,32% în anul 2013, 1,11% în anul 2014 până la 1,67% în anul 2015. Ponderea cumulativă a pacienților cu FB al sinusului maxilar a constituit 0,66%.

În concluzie, pe fundalul unui număr anual relativ stabil de pacienți cu maladii rinosinuzale, crește numărul pacienților cu FB al sinusului maxilar, fapt explicat, probabil, prin alertarea specialiștilor ORL la prezența fungilor, perfecționarea metodelor de diagnostic, ghidarea corectă în realizarea diagnosticului și diagnosticului diferențial a RSF.

3.2. Pacienții cu *fungus ball* al sinusului maxilar tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice)

Date socio-demografice. În lotul 1 de pacienți din studiul nostru (FB al sinusului maxilar tratați prin FESS și conservator – lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice - clorhidrat de xilometazolină 1mg sub formă de spray nazal 0,1%) au fost incluse 30 de persoane: 9 (30,0%) bărbați și 21 (70,0%) de femei. La examenul primar, vârsta a constituit 42 ± 2 ani (de la 23 ani până la 68 de ani).

Circa 2/3 dintre pacienții examinați (20 – 66,7%) aveau studii superioare, 9 (30,0%) pacienți aveau nivel mediu de educație și 1 (3,3%) pacient avea studii primare. În mediul urban locuiau 18 (60,0%) pacienți și în mediul rural – 12 (40,0%) pacienți.

Pe 4/5 dintre pacienți (27 – 90,0%) activau în câmpul muncii și 3 (10,0%) pacienți nu activau în câmpul muncii. Printre persoanele care activau în câmpul muncii, la uzină sau fabrică lucra 1 (3,7%) pacient, în sfera construcțiilor – 3 (11,1%) pacienți, în calitate de funcționar – 6 (22,2%) pacienți și în alte locuri de muncă – 17 (63,3%) pacienți.

Factori de risc. Fumători 13 (43,3%) pacienți, inclusiv 8 (88,9%) bărbați și 5 (23,8%) femei, uz frecvent de medicamente au menționat 6 (20,0%) pacienți și alergii la medicamente – 1 (3,3%) pacient.

Evaluarea factorilor nocivi la locul de muncă a constatat condiții optime la pe 2/3 dintre pacienți (20 – 74,1%), alergeni – în 2 (7,4%) cazuri, uscăciune – în 2 (7,4%) cazuri și schimb brusc de temperatură – în 6 (22,2%) cazuri. Au fost constatate și diferite combinații ale acestor factori nocivi: alergeni și schimb brusc de temperatură – la 1 (3,7%) pacient, uscăciune și schimb brusc de temperatură – la 2 (7,4%) pacienți (figura 3).

Antecedente heredocolaterale Antecedente ereditare rinosinuzale au menționat 2 (6,7%) pacienți, iar antecedente patologice rinosinuzale au menționat toți 30 (100,0%) de pacienți: 26 (86,7%) de pacienți rinosinuzite acute sau cronice, 3 (10,0%) pacienți intervenții rinologice și

15 (50,0%) pacienți au suferit intervenții stomatologice. De menționat că 11 (36,7%) pacienți au suportat rinosinuzite acute sau cronice și proceduri stomatologice, 1 (3,3%) pacient

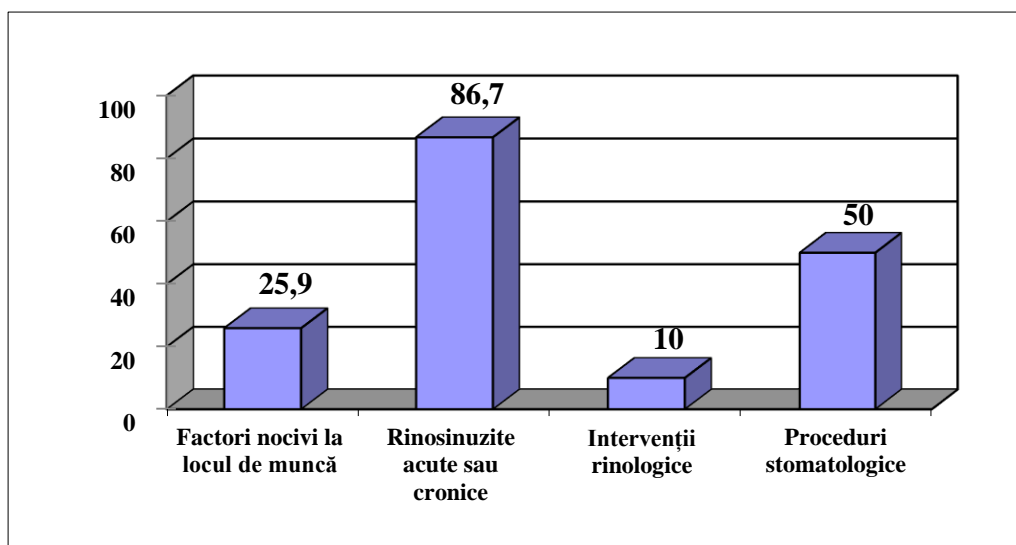


Figura 3. Prevalența factorilor de risc (%) la pacienții din lotul 1 de studiu

– intervenții rinologice și proceduri stomatologice, 1 (3,3%) pacient – rinosinuzite acute sau cronice, intervenții rinologice și proceduri stomatologice.

Prin urmare, vârsta pacienților din lotul 1 de studiu a constituit 42 ± 2 ani. În acest lot predominau femeile, în număr de 21 (70,0%). Factori nocivi la locul de muncă au constatat 25,9% și antecedente patologice rinosinuzale – toți 100,0% pacienți.

Acuze. Debutul afecțiunii a fost lent la toți 30 (100,0%) de pacienți cu FB al sinusului maxilar. Respirație nazală dificilă și cefalee menționau câte 29 (96,7%) de pacienți. Cefalee difuză au menționat 8 (26,7%) pacienți și cefalee localizată – 22 (73,3%) de pacienți, cefalee periodică – 19 (63,3%) pacienți și cefalee permanentă – 11 (36,7%) pacienți (tabelul 3).

Dureri în regiunea sinusului frontal a consemnat 1 (3,3%) pacient, dureri în regiunea sinusurilor maxilare – 26 (86,7%) de pacienți, inclusiv în regiunea sinusului maxilar drept – 12 (40,0%) pacienți, în regiunea sinusului maxilar stâng – 9 (30,0%) pacienți și în regiunea ambilor sinusuri maxilare – 5 (16,7%) pacienți. Dureri în regiunea nasului extern au relevat 9 (30,0%) pacienți, dureri cu iradiere în dinții arcadei maxilare – 28 (93,3%) de pacienți, inclusiv pe dreapta – 18 (60,0%) pacienți, pe stânga – 8 (26,7%) pacienți și în ambele regiuni – 2 (6,7%) pacienți.

Senzație de corp străin au menționat 20 (66,7%) de pacienți, inclusiv în cavitatea nazală dreaptă – 9 (30,0%) pacienți, în cavitatea nazală stângă – 6 (20,0%) și în ambele cavități nazale – 5 (16,7%) pacienți, și dureri în regiunea orbitală – 4 (13,3%) pacient.

Eliminări nazale sau rinoreea erau prezente la toți 30 (100,0%) de pacienți, inclusiv secreții gălbui la 23 (76,7%) de pacienți, secreții alb-cenușii la 4 (13,3%) pacienți, secreții cenușii cu incluziuni negre – la 1 (3,3%) pacient, secreții gălbui și alb-cenușii la 1 (3,3%) pacient, secreții

Tabelul 3. Prevalența acuzelor la pacienții din lotul 1 de studiu

Acuze	abs.	%
Respirație nazală dificilă	29	96,7
Cefalee	30	100,0
- difuză	8	26,7
- localizată	22	73,3
- periodica	19	63,3
- permanentă	11	36,7
Dureri în regiunea nasului extern	9	30,0
Dureri în regiunea sinusului frontal	1	3,3
Dureri în regiunea sinusurilor maxilare	26	86,7
- în regiunea sinusului maxilar drept	12	40,0
- în regiunea sinusului maxilar stâng	9	30,0
- în regiunea ambilor sinusuri maxilare	5	16,7
Dureri cu iradiere în dinții arcadei maxilare	28	93,3
- în regiunea dreaptă	18	60,0
- în regiunea stângă	8	26,7
- în ambele regiuni	2	6,7
Senzație de corp străin	20	66,7
- în cavitatea nazală dreaptă	9	30,0
- în cavitatea nazală stângă	6	20,0
- în ambele cavități nazale	5	16,7
Dureri în regiunea orbitară	4	13,3
Febră	1	3,3
Scăderea acuității vizuale	-	-
Pierderea acuității vizuale	-	-
Eliminări nazale sau rinoree	30	100,0
- gălbui	23	76,7
- alb-cenușii	4	13,3
- cenușii cu incluziuni negre	1	3,3
- gălbui și alb-cenușii	1	3,3
- gălbui și cenușii cu incluziuni negre	1	3,3
Obstrucție nazală temporară	8	26,7
- a fosei nazale drepte	7	23,3
- a fosei nazale stângi	1	3,3
- a ambelor fose nazale	-	-
Obstrucție nazală permanentă	21	70,0
- a fosei nazale drepte	9	30,0
- a fosei nazale stângi	8	26,7
- a ambelor fose nazale	4	13,3

gălbui și cenușii cu incluziuni negre – la 1 (3,3%) pacient. Obstrucție nazală temporară acuzau 8 (26,7%) pacienți, inclusiv pe dreapta – 7 (23,3%) pacienți și pe stânga – 1 (3,3%) pacienți. Obstrucție nazală permanentă au menționat 21 (70,0%) de pacienți, inclusiv a fosei nazale drepte – 9 (30,0%) pacienți, a fosei nazale stângi – 8 (26,7%) pacienți și a ambelor fose nazale – 4 (13,3%) pacienți. Febră a menționat 1 (3,3) pacient.

Scăderea acuității vizuale, pierderea acuității vizuale și obstrucție nazală temporară a ambelor fose nazale nu au fost raportate de nici un pacient.

Starea de sănătate al pacienților. Afecțiuni concomitente au fost diagnosticate la toți (100,0%) pacienții, inclusiv afecțiuni dentare la 11 (40,7%) pacienți, boli bronhopulmonare la 3 (11,1%) pacienți, tulburări cardiovasculare la 1 (3,7%) pacient, patologii gastrointestinale la 7 (25,9%) pacienți și infecții urogenitale la 2 (7,4%) pacienți. Starea generală era satisfăcătoare la 1 (3,3%) pacient, de gravitate ușoară la 27 (90,0%) de pacienți și de gravitate medie la 2 (6,7%) pacienți.

Debutul afecțiunii a fost lent la toți pacienții cu FB al sinusului maxilar. Cel mai frecvent pacienții acuzau respirație nazală dificilă (96,7%), eliminări nazale sau rinoree (100,0%), cefalee (100,0%), dureri în proiecția sinusului maxilar afectat (86,7%), dureri în regiunea sinusului maxilar cu iradiere în dinții arcadei maxilare (93,3%), obstrucție nazală permanentă (70,0%) și senzație de corp străin în cavitatea nazală (66,7%).

Examen obiectiv ORL, inspecție. La examenul obiectiv, secreții nazale de diferit tip au fost constatate la toți 30 (100,0%) de pacienți. Secreții nazale seroase din narina stângă prezenta 1 (3,3%) pacient, secreții nazale seroase-mucoase – 7 (23,3%) pacienți (inclusiv, 5 – 16,7% pacienți din narina dreaptă și 2 – 6,7% pacienți din narina stângă), secreții nazale mucopurulente – 6 (20,0%) pacienți (inclusiv, 5 – 16,7% pacienți din narina dreaptă și 1 – 3,3% pacient din narina stângă), secreții nazale purulente – 12 (40,0%) pacienți (inclusiv, 5 – 16,7% pacienți din narina dreaptă, 4 – 13,3% pacienți din narina stângă și 3 – 10,0% pacienți din ambele narine), secreții nazale purulente cu incluziuni negricioase – 5 (16,7%) pacienți (inclusiv, 1 – 3,3% pacient din narina dreaptă, 3 – 10,0% pacienți din narina stângă și 1 – 3,3% pacient din ambele narine) (figura 4).

Respirație nazală dificilă prezintă la marea majoritate a pacienților – 28 (93,3%), rinolalie închisă – la 19 (63,3%) pacienți, edem al comisurii interne palpebrale – la 7 (23,3%) pacienți, strănuturi repetate de caracter alergic – la 5 (16,7%) pacienți, prurit nazal – la 4 (13,3%) pacienți (inclusiv, la 3 – 10,0% pacienți la narina dreaptă și 1 – 3,3% pacient la ambele narine), iritarea conjunctivei (lăcrimare, hiperemie) – la 4 (13,3%) pacienți (inclusiv, la 3 – 10,0% pacienți la ochiul drept și la 1 – 3,3% pacient la ochiul stâng), epistaxis – la 3 (10,0%) pacienți (inclusiv, la

2 – 6,7% pacienți din narina dreaptă și la 1 – 3,3% pacient din narina stângă), fluxiunea pleoapei inferioare – la 1 (3,3%) pacient și edem roșu al pleoapelor inferioare – la 1 (3,3%) pacient (figura 5).

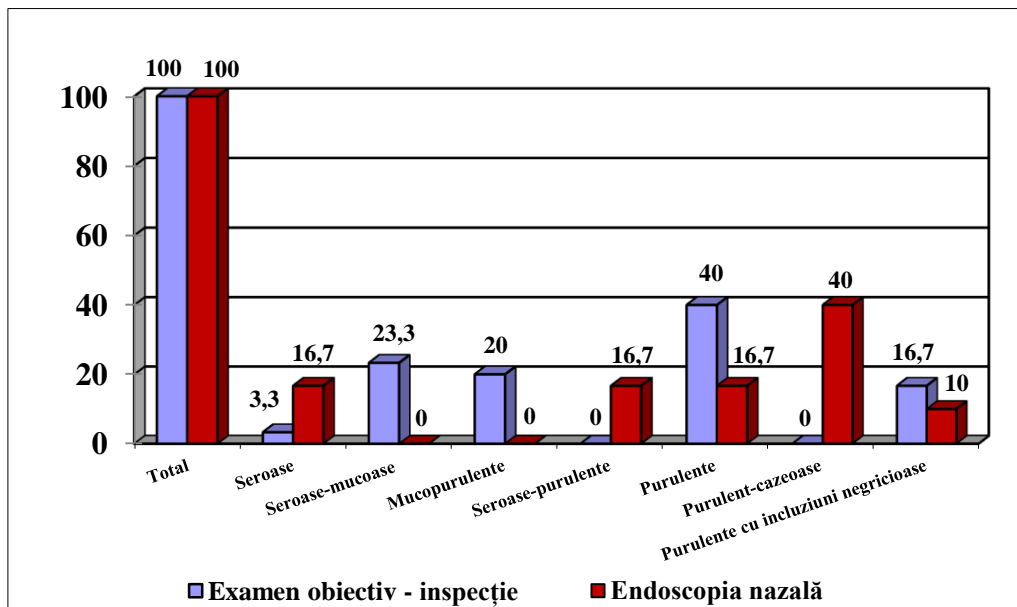


Figura 4. Frecvența secrețiilor nazale (%) la examenul obiectiv otorinolaringologic (inspecție) și la endoscopia nazală a pacienților din lotul 1 de studiu

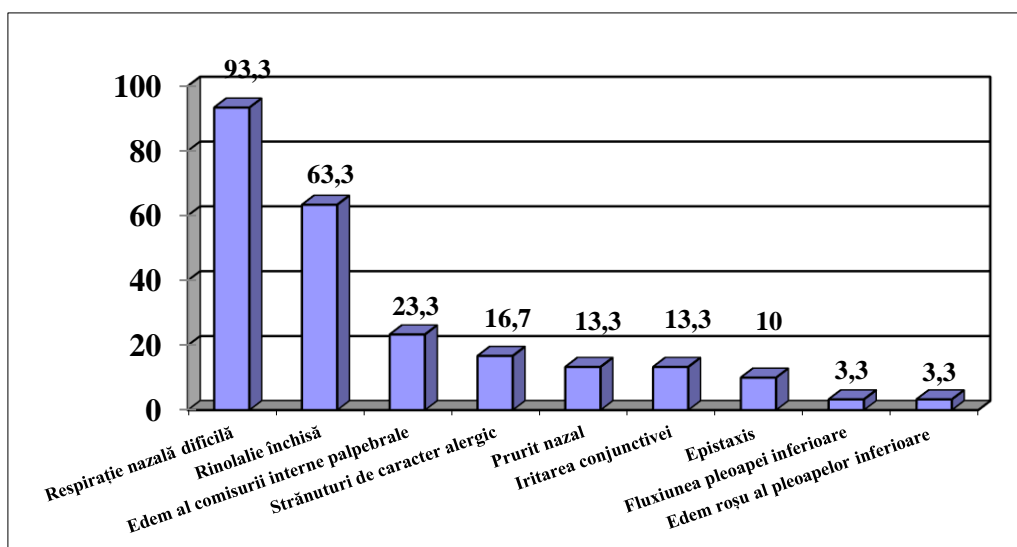


Figura 5. Frecvența simptomelor (%) la pacienții din lotul 1 de studiu

La toți pacienții cu FB al sinusului maxilar tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline și vasoconstrictoare topice), tegumentele nasului erau integre, iar deformații nazale congenitale, deformații nazale posttraumatice, rinolalie deschisă, secreții nazale cazeoase, rinolicvorie, exoftalm (pe dreapta sau pe stânga) și fluxiunea pleoapei superioare nu au fost constatate.

Examen obiectiv ORL, palpație. Sensibilitate la palpare prezentau 28 (93,3%) de pacienți (inclusiv, 20 – 66,7% pacienți la nivelul fosei canine pe dreapta, 11 – 36,7% pacienți în fosa canină stângă și 3 – 10,0% pacienți în unghiul intern al orbitei), dureri la palparea unghiului palpebral – 7 (23,3%) pacienți (inclusiv, 5 – 16,7% pacienți pe dreapta, 1 – 3,3% pacient pe stângă și 1 – 3,3% pacient în ambele regiuni), edem al țesuturilor periorbitale – 4 (13,3%) pacienți (inclusiv, 3 – 10,0% pacienți pe dreapta și 1 – 3,3% pacient în ambele regiuni), edem al țesuturilor moi în regiunea obrazului – 21 (70,0%) de pacienți (inclusiv, 12 – 40,0% pacienți pe dreapta, 6 – 20,0% pacienți pe stângă și 3 – 10,0% pacienți în ambele regiuni), dureri în șanțul gingivo-labial – 17 (56,7%) pacienți (inclusiv, 8 – 26,7% pacienți pe dreapta, 6 – 20,0% pacienți pe stângă și 3 – 10,0% pacienți în ambele regiuni). Dureri la palparea regiunii orbitale nu au fost constatate (figura 6).

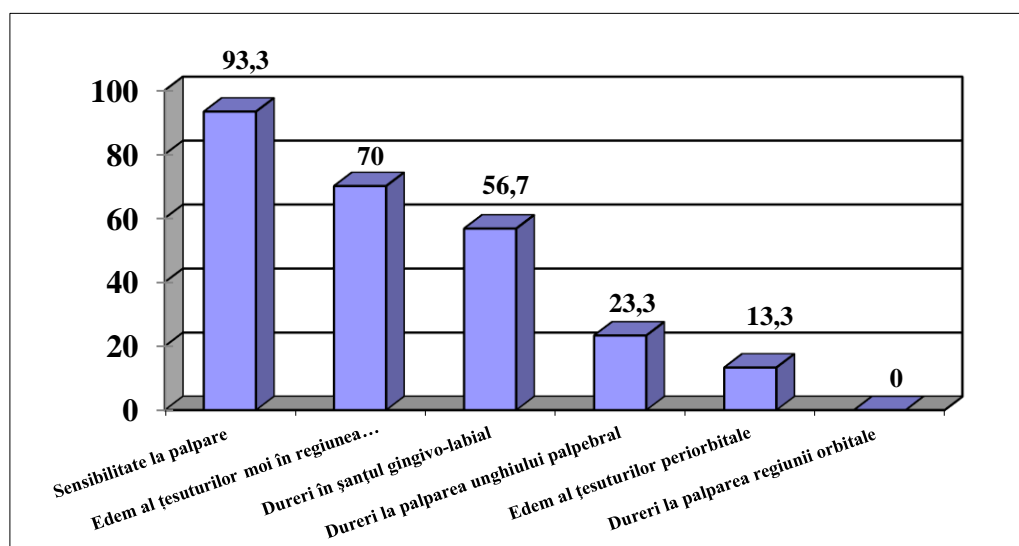


Figura 6. Frecvența manifestărilor clinice (%) la examenul obiectiv otorinolaringologic (palpație) a pacienților din lotul 1 de studiu

Olfactometria a constatat dereglări de olfacție la toți 30 (100,0%) de pacienți, inclusiv la 20 (66,7%) de pacienți hiposmie, la 2 (6,7%) pacienți hiperosmie, la 17 (56,7%) pacienți cacosmie.

Endoscopia nazală. Mucoasa nazală și cornetele nazale medii erau afectate la toți 30 (100,0%) de pacienți din acest grup de studiu. Mucoasa nazală se prezenta de culoare roz-palidă la 8 (26,7%) pacienți, hiperemiată – la 22 (73,3%) de pacienți și edemațiată – la 29 (96,7%) de pacienți. Cornetele nazale medii erau afectate la toți 30 (100,0%) de pacienți, inclusiv hiperemiate la 18 (60,0%) pacienți și hipertrofiat la 18 (60,0%) pacienți. Cornetele nazale inferioare erau afectate la 26 (86,7%) de pacienți, inclusiv hiperemiate la 15 (50,0%) pacienți și hipertrofiat – la 19 (63,4%) de pacienți (tabelul 4).

Sept nazal patologic a fost evidențiat la 8 (26,7%) pacienți: deviat spre stânga la 2 (6,7%) pacienți și deviat spre dreapta la 6 (20,0%) pacienți.

Tabelul 4. Examenul endoscopic nazal la pacienții din lotul 1 de studiu

Semne	abs.	%
Mucoasa nazală afectată	30	100,0
- de culoare roz-palidă	8	26,7
- hiperemiată	22	73,3
- edemațiată	29	96,7
Cornetele nazale medii afectate	30	100,0
- hiperemiate	18	60,0
- hipertrofiate	18	60,0
Cornetele nazale inferioare afectate	26	86,7
- hiperemiate	15	50,0
- hipertrofiate	19	63,4
Sept nazal patologic	8	26,7
- deviat spre stânga	2	6,7
- deviat spre dreapta	6	20,0
Concha bullosa pe dreapta	1	3,3
Hipertrofia apofizei unciforme	19	63,3
- pe dreapta	10	33,3
- pe stânga	6	20,0
- pe ambele părți	3	10,0
Conținut patologic în meatul nazal inferior	29	96,7
- pe dreapta	15	50,0
- pe stângă	10	33,3
- în ambele regiuni	4	13,3
Conținut patologic în meatul nazal mediu	29	96,7
- pe dreapta	15	50,0
- pe stângă	10	33,3
- în ambele regiuni	4	13,3
Modificări polipoase ale mucoasei nazale	15	50,0

Concha bullosa a fost depistată la 1 (3,3%) pacient pe dreapta, hipertrofia apofizei unciforme – la 19 (63,3%) pacienți, inclusiv la 10 (33,3%) pacienți pe dreapta, la 6 (20,0%) pacienți pe stânga și la 3 (10,0%) pacienți pe ambele părți.

La examenul endoscopic, secreții nazale de diferit tip au fost constatate la toți 30 (100,0%) de pacienți. Secreții nazale seroase au fost observate la 5 (16,7%) pacienți, secreții nazale purulente – la 5 (16,7%) pacienți, secreții nazale seros-purulente – la 5 (16,7%) pacienți, secreții nazale purulent-cazeoase – la 12 (40,0%) pacienți, secreții nazale purulente cu incluziuni negricioase – la 3 (10,0%) pacienți (figura 4).

Secret patologic în meatul nazal inferior a fost remarcat la 29 (96,7%) de pacienți (inclusiv, la 15 – 50,0% pacienți pe dreapta, la 10 – 33,3% pacienți pe stângă și la 4 – 13,3% pacienți în ambele regiuni) și conținut patologic în meatul nazal mediu – la 29 (96,7%) de pacienți (inclusiv, la 15 – 50,0% pacienți pe dreapta, la 10 – 33,3% pacienți pe stângă și la 4 – 13,3% pacienți în ambele regiuni). Modificări polipoase ale mucoasei nazale au fost diagnosticate la 15 (50,0%) pacienți.

La examenul endoscopic, sinechii septo-turbinale, conținut patologic în meatul nazal superior, tumori nazale și corpi străini în cavitatea nazală nu au fost constatate.

Examenul obiectiv cel mai frecvent a remarcat secreții nazale (100,0%), tulburări olfactive (100,0%), respirație nazală dificilă (93,3%), sensibilitate la palpare (93,3%), rinolalie închisă (63,3%) și edem al țesuturilor moi în regiunea obrazului (70,0%). Endoscopia nazală cel mai frecvent a constatat mucoasă nazală și cornetele nazale medii afectate (100,0%), secreții nazale (100,0%) și hipertrofia apofizei unciforme (63,3%).

Examenul de laborator a relevat hemoleucogramă modificată la 18 (60,0%) pacienți: leucocitoză la 17 (56,6%) pacienți, deviere neutrofilică stânga la 3 (10,0%) pacienți și VSH crescut la 18 (56,6%) pacienți. Proteina C reactivă era crescută la 14 (56,7%) pacienți și IgE <100 UI – la toți 30 (100,0%) de pacienți.

Floră bacteriană în secretul nazal a fost depistată la 24 (80,0%) de pacienți: *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter Koseri* și *Klebsiella oxytoca* la câte 3 (10,0%) pacienți, *Haemophilus influenzae* la 2 (6,7%) pacienți, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus hemolytic*, *Staphylococcus aureus* meticilin-resistent și *Proteus vulgaris* la câte 1 (3,3%) pacient, *Klebsiella oxytoca* și *Pseudomonas aeruginosa* la 2 (6,7%) pacienți, *Staphylococcus aureus* și *Haemophilus influenzae* la 1 (3,3%) pacient. *Streptococcus epidermidis*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* și *Klebsiella pneumoniae* nu au fost identificate.

Toți agenții microbieni erau sensibili la 1-6 antibiotice (peniciline semisintetice, cefalosporine generația I-II, cefalosporine generația III-IV, macrolide, chinolone, geotrichum spp. sau alte preparate).

Pe mediile de cultură, agenți micotici au fost depistați la 19 (63,3%) pacienți: *Aspergillus fumigatus* la 7 (23,3%) pacienți, *Aspergillus flavus* la 6 (20,0%) pacienți, *Aspergillus nidulans*, *Candida albicans*, *Penicilium*, *Mycete* sau alți agenți micotici la câte 1 (3,3%) pacient. *Alternaria alternata* și *Candida krusei* nu au fost identificate.

Examenul micologic a fost confirmat la 15 (50,0%) pacienți și examenul histomorfologic – la 20 (67,7%) de pacienți. Conținutul mucusului nazal a inclus conglomerate micotice la

17 (56,7%) pacienți, neutrofile la 18 (60,1%) pacienți și eozinofile la 3 (10,0%) pacienți (figura 7).

Tomografia computerizată a fost efectuată la toți 30 (100,0%) de pacienți. Opacifierea sinusurilor maxilare a fost precizată la toți 30 (100,0%) de pacienți (inclusiv, opacifierea totală a

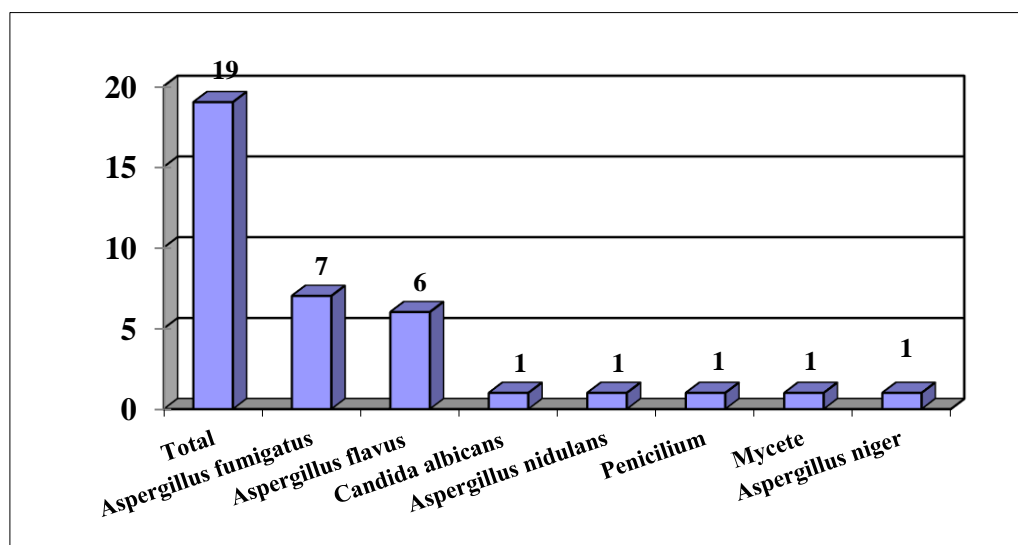


Figura 7. **Agenții micotici (cifre absolute) depistați pe mediile de cultură la pacienții din lotul 1 de studiu**

sinusului maxilar drept la 14 – 46,7% pacienți, opacifierea parțială a sinusului maxilar drept la 6 – 20,0% pacienți, opacifierea totală a sinusului maxilar stâng la 9 – 30,0% pacienți, opacifierea parțială a sinusului maxilar stâng la 5 – 16,7% pacienți, opacifierea totală a sinusului maxilar drept și opacifierea totală a sinusului maxilar stâng la 1 – 3,3% pacient, opacifierea totală a sinusului maxilar drept și opacifierea parțială a sinusului maxilar stâng la 2 – 6,7% pacienți, opacifierea parțială a sinusului maxilar drept și opacifierea totală a sinusului maxilar stâng la

1 – 3,3% pacient. Opacifierea celulelor etmoidale a fost diagnosticată la 8 (26,7%) pacienți (inclusiv, a celulelor etmoidale anterioare pe dreapta la 5 – 16,7% pacienți, a celulelor etmoidale anterioare pe stânga la 2 – 6,7% pacienți și a celulelor etmoidale antero-posterioare pe dreapta la 1 – 3,3% pacient). Opacifierea sinusurilor frontale, opacifierea sinusurilor sfenoidale, opacifierea celulelor etmoidale posterioare și antero-posterioare pe dreapta, posterioare și antero-posterioare pe stânga nu au fost depistate (figura 8, 9).

Complex ostiomeatal blocat a fost confirmat la 19 (63,3%) pacienți, inclusiv blocat pe dreapta la 12 (40,0%) pacienți și blocat pe stânga 8 (33,3%) pacienți, iar distrucția peretelui inferior orbital pe partea implicată a fost constatată la 1 (3,3%) pacienți.

Obstrucție nazală, determinată conform scalei analog vizuale, prezentau toți 29 (96,7%) de pacienți, inclusiv la 1 (3,3%) pacient de gradul 0-3, la 2 (6,7%) pacienți de gradul 3-6, la 16

(53,3%) pacienți de gradul 6-9 și la 11 (36,7%) pacienți de gradul 10. Valoarea medie a gradului de obstrucție nazală în acest lot de studiu a alcătuit $8,63 \pm 0,3$ (de la 6 până la 10).

Prin urmare, la pacienții din lotul 1 de studiu s-a depistat hemoleucogramă modificată (60,0%), floră bacteriană (80,0%) și agenți micotici (63,3%) în secretul nazal. Conținutul mucusului nazal a inclus conglomerate micotice (56,7%), neutrofile (60,1%) și eozinofile

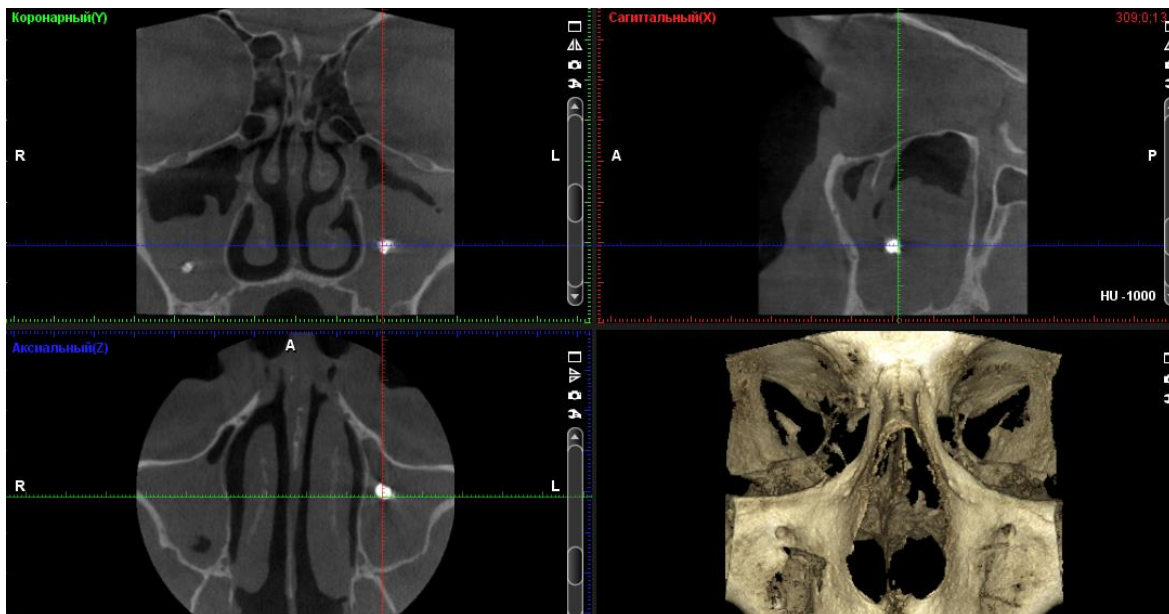


Figura 8. Tomografia computerizată a sinusurilor paranasale. Fungus ball al sinusului maxilar maxilar bilateral cu calcificatele metalice specifice rinosinuzitei fungice localizate respective. Scor Lund-Mackay: dreapta – 1, stânga - 4

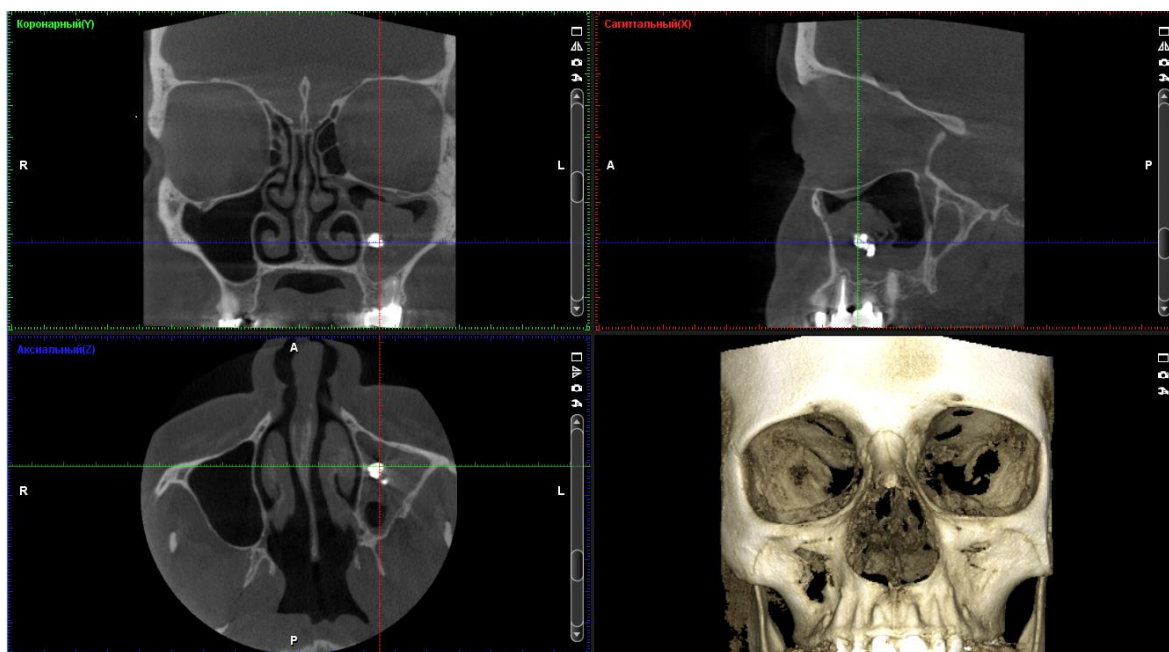


Figura 9. Tomografia computerizată a sinusurilor paranasale. Fungus ball al sinusului maxilar pe stânga cu calcificat metalic. Scor Lund-Mackay: dreapta – 1, stânga 4

(10,0%). Cele mai frecvente modificări la examenul CT au fost opacifierea sinusurilor maxilare (100,0%), blocarea complexului ostiomeatal (63,3%) și opacifierea celulelor etmoidale (26,7%).

Tratament conservator până la internare a fost prescris la toți 30 (100,0%) de pacienți – de la 3 până la 6 preparate (antibiotice, antimicotice, analgetice, antihistaminice, soluții saline intranasale, decongestionante nazale, emoliente nazale, GCS intranasali, GCS sistemici). GCS de uz topic (dexametazonă, fluticazonă sau mometazonă) au administrat 21 (70,0%) de pacienți, cel mai frecvent câte 2 preparate. În acest lot de studiu complicații rinosinusogene nu au fost diagnosticate.

La toți 30 (100,0%) de pacienți a fost efectuată antrostomia cu extracția FB: antrostomia pe dreapta – în 16 (53,3%) cazuri, antrostomia pe stânga – în 10 (33,3%) cazuri și antrostomia bilateral – în 4 (13,4%) cazuri. Antrostomia cu extracția FB a fost combinată cu alte metode chirurgicale (etmoidotomie anterioară, rezecție submucoasă de cornete nazale, septoplastie) (figura 10).



**Figura 10. Antrostomie maxilară pe stânga prin metoda FESS.
Migrarea FB în regiunea ostiomeatală stângă**

În 27 (90,0%) de cazuri pacienții erau satisfăcuți de rezultatul tratamentului și au prezentat evoluție postoperatorie favorabilă cu îmbunătățirea respirației nazale și restabilirea olfacției. Complicații postoperatorii au fost constatate doar la 1 (3,3%) pacient (hemoragie).

Evaluarea primară preoperatorie a FBC, determinată in vitro, a constatat o valoare medie de $1,5 \pm 0,2$ Hz (de la 0 Hz până la 5 Hz). La 6 (20,0%) pacienți a fost constatată achinezia cililor (frecvența 0 Hz), la 23 (76,7%) de pacienți – o FBC de 1-5 Hz și la 1 (3,3%) pacient – o FBC de 5-10 Hz. La 1 lună după tratament, valoare medie a FBC a crescut până la $6,87 \pm 0,3$ Hz (de la

5 Hz până la 11 Hz), 8 (26,7%) pacienți prezentau o FBC de 1-5 Hz, 9 (30,0%) pacienți – o FBC de 5-10 Hz și 13 (43,3%) pacienți – o FBC >10 Hz. Astfel, după tratamentul chirurgical al pacienților cu FB al sinusului maxilar a crescut semnificativ statistic valoarea medie a FBC ($p<0,001$), FBC de 5-10 Hz ($p<0,01$) și FBC >10 Hz ($p<0,001$), s-a redus semnificativ statistic achinezia cililor ($p<0,01$) și FBC de 1-5 Hz ($p<0,001$).

Evaluarea la internare a calității vieții conform chestionarului SNOT-22 a relevat o valoare medie de $92,33\pm 1,1$ puncte (de la 71 de puncte până la 101 puncte). Pacienții prezentau scoruri mai mari: 81-100 de puncte la 25 (83,3%) de pacienți și 101-110 puncte la 1 (3,3%) pacient. Scorul 61-80 de puncte a fost constatat la 3 (10,0%) pacienți și scorul 41-60 de puncte – la 1 (3,3%) pacient. La 1 lună după tratament, valoarea medie a scorului SNOT-22 s-a redus statistic semnificativ până la $17,4\pm 2,7$ puncte (de la 1 punct până la 55 de puncte), la 23 (76,7%) de pacienți s-a evidențiat un scor de 0-20 de puncte, la 3 (10,0%) pacienți un scor de 21-40 de puncte și la 4 (13,3%) pacienți un scor de 21-40 de puncte. Astfel, tratamentul chirurgical al pacienților a contribuit la reducerea semnificativ statistică a severității simptomelor: s-a redus valoarea medie a scorului SNOT-22 ($p<0,001$), au dispărut scorurile >60 de puncte și au fost constatate scoruri mai mici, preponderent 0-20 de puncte.

Valoarea medie a scorului Lund-Mackay pe dreapta a constituit $2,4\pm 0,4$ (de la 0 până la 6), iar pe stânga $1,5\pm 0,4$ (de la 0 până la 6). Determinarea grupului sangvin la pacienții din lotul 1 de studiu a constatat că circa $2/3$ (19 – 63,3%) dintre acea aveau grupul sangvin 1, 4 (13,3%) – grupul sangvin 2, 5 (16,7%) – grupul sangvin 3 și 2 (6,7%) – grupul sangvin 4.

Tratament conservator până la internare au administrat toți 100,0% pacienți și GCS de uz topic – 70,0% pacienți. Toți pacienții din acest lot de studiu au fost supuși tratamentului chirurgical prin antrostomie cu ablația FB, combinată cu alte metode chirurgicale (etmoidotomie anterioară, rezecție submucoasă de cornete nazale, septoplastie). Marea majoritate a pacienților aveau grupul sangvin 1 (63,3%), au rămas satisfăcuți de rezultatul tratamentului (90,0%) și au prezentat evoluție postoperatorie favorabilă (îmbunătățirea respirației nazale, restabilirea olfacției, dispariția acuzelor, creerea FBC, reducerea severității simptomelor).

Examenul histomorfologic a constatat dereglări ale epiteliului mucociliar în 18 (60,0%) cazuri: la 8 (44,4%) pacienți s-a stabilit intumescență fibrinoidă, 5 (27,8%) pacienți – atrofia epiteliului, 4 (22,2%) pacienți – hiperplazie epitelială, 1 (5,6%) pacient – atrofie epitelială.

Eroziunea epiteliului mucociliar a fost relevată la 8 (26,7%) pacienți, ulcerări ale epiteliului mucociliar (afectarea lamei proprii) – la 6 (20,0%) pacienți, hiperplazia epiteliului mucociliar – la 18 (60,0%) pacienți, metaplazia scuamo-celulară a epiteliului mucociliar – la 6 (20,0%) pacienți, degenerescență mucoidă – la 13 (43,3%) pacienți (inclusiv, arii reduse în

1 (3,3%) caz și arii extinse în 12 (40,0%) cazuri), modificări polipoase ale mucoasei nazale – la 7 (23,3%) pacienți, invazia mucoasei de agenți fungici – la 1 (3,3%) pacient și invazia mucoasei de agenți bacterieni (*Actinomyces*) – la 1 (3,3%) pacient. Examenul histopatologic la FB a fost confirmat la 20 (66,7%) de pacienți.

Epiteliul mucociliar, lamina proprie, submucoasa și spațiul periglandular erau infiltrate cu limfocite, neutrofile, mastocite, mastocite în faza de degranulare și plasmocite. La 4 (14,2%) pacienți au fost determinați noduli limfoizi (pseudonoduli) în submucoasă. Gradul de infiltrare a epitelului mucociliar a fost pronunțat la 14 (53,8%) pacienți, moderat – la 11 (42,3%) pacienți și minim – la 1 (3,8%) pacient, gradul de infiltrare a laminei proprii și submucoasei au fost, respectiv, la 16 (55,2%) pacienți, la 12 (41,4%) pacienți, la 1 (3,4%) pacient și la 14 (48,3%) pacienți, la 11 (37,9%) pacienți, la 4 (13,8%) pacienți.

Evaluarea stării glandelor alveolare a constatat diminuarea numărului glandular în 4 (13,3%) cazuri, atrofia glandelor (predominarea țesutului conjunctiv) în 14 (46,7%) cazuri, hiperplazia glandulară în 16 (43,3%) cazuri, dilatarea chistică glandulară în 5 (16,7%) cazuri și metaplazia epitelului glandelor alveolare în 7 (23,3%) cazuri.

Vasele sangvine au fost afectate în 27 (90,0%) de cazuri: proliferarea vaselor sangvine în 21 (70,0%) de cazuri, hiperplazia fibroasă vasculară în 19 (63,3%) cazuri, congestia vasculară în 10 (33,3%) cazuri, infiltrarea perivasculară în 10 (33,3%) cazuri și diminuarea numărului vaselor sangvine în 1 (3,3%) caz.

Celulele calciforme lipseau la 13 (43,3%) pacienți, erau în număr diminuat la 12 (40,0%) pacienți, erau prezente la 3 (10,0%) pacienți și erau cu hiperplazie la 2 (6,7%) pacienți.

Examenul histomorfologic a constatat dereglări ale integrității epitelului mucociliar în 18 (60,0%) cazuri, infiltrarea cu celule inflamatorii (polimorfonucleare și mononucleare) a epitelului mucociliar, laminei proprii, submucoasei și spațiului periglandular (100,0%), dereglări ale glandelor alveolare în 27 (90,0%) de cazuri și dereglări ale vaselor sangvine în 27 (90,0%) de cazuri. Examenul histopatologic la FB a fost confirmat la 20 (66,7%) de pacienți.

3.3. Pacienții cu *fungus ball* al sinusului maxilar tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice, Sinupret extract oral până și după FESS)

Date socio-demografice. În lotul 2 de pacienți din studiul nostru (FB al sinusului maxilar tratați prin FESS și conservator – lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice - clorhidrat de xilometazolină 1mg sub formă de spray nazal 0,1%, Sinupret extract oral până și după FESS) au

fost incluse 30 de persoane: 7 (23,3%) bărbați și 23 (76,7%) de femei. La examenul primar, vârsta a constituit 40 ± 2 ani (de la 18 ani până la 63 de ani).

În mediul urban locuiau 19 (63,3%) pacienți și în mediul rural – 11 (36,7%) pacienți.

Aproape 4/5 dintre pacienți (23 – 76,7%) activau în câmpul muncii, 14 (13,3%) erau studenți și 3 (10,0%) pacienți nu activau în câmpul muncii. Printre persoanele care activau în câmpul muncii, la uzină sau fabrică lucrau 2 (8,7%) pacienți, în sfera construcțiilor – 5 (21,7%) pacienți, în calitate de funcționar – 3 (13,0%) pacienți și în alte locuri de muncă – 13 (56,5%) pacienți.

Factori de risc. Fumători 6 (20,0%) pacienți, inclusiv 4 (57,1%) bărbați și 2 (8,7%) femei, uz frecvent de medicamente au menționat 4 (13,3%) pacienți, alergie la medicamente – 1 (3,3%) pacient și alergie la produse cosmetice – 1 (3,3%) pacient.

Evaluarea factorilor nocivi la locul de muncă a constatat condiții optime în 13 (56,5%) cazuri, alergeni – în 5 (21,7%) cazuri, uscăciune – în 2 (7,4%) cazuri și schimb brusc de temperatură – în 10 (43,4%) cazuri. Au fost constatate și diferite combinații ale acestor factori nocivi: alergeni și schimb brusc de temperatură – la 2 (8,7%) pacienți, uscăciune și schimb brusc de temperatură – la 4 (17,4%) pacienți, alergeni, uscăciune și schimb brusc de temperatură – la 3 (13,0%) pacienți (figura 11).

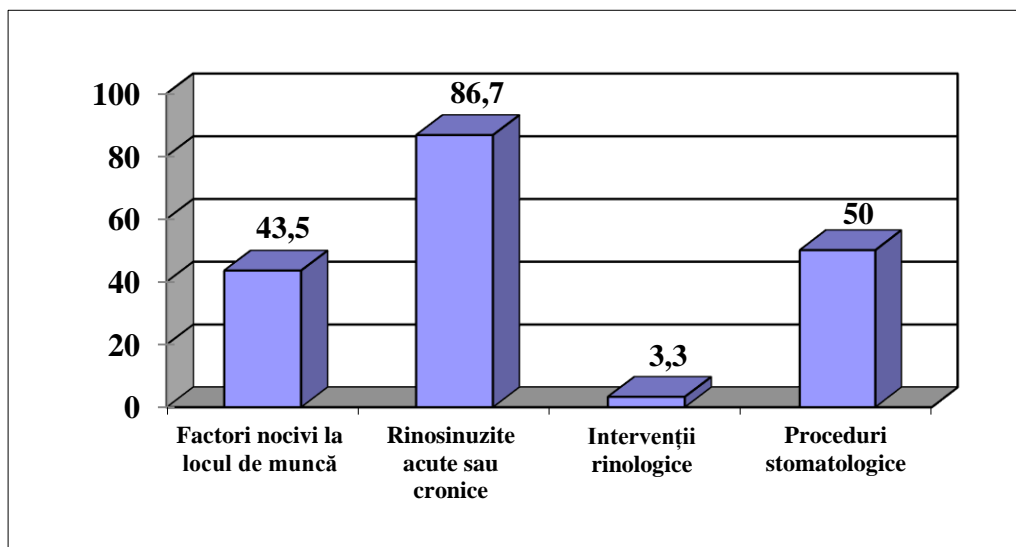


Figura 11. Prevalența factorilor de risc (%) la pacienții din lotul 2 de studiu

Antecedente heredocolaterale Antecedente ereditare rinosinuzale au menționat 2 (6,7%) pacienți, iar antecedente patologice rinosinuzale au menționat toți 30 (100,0%) de pacienți: 26 (86,7%) de pacienți rinosinuzite acute sau cronice, 1 (3,3%) pacient intervenții rinologice și 15 (50,0%) pacienți proceduri stomatologice. De menționat că 1 (3,3%) pacient a suportat

rinosinuzite acute sau cronice și intervenții rinologice, iar 11 (36,7%) pacienți – rinosinuzite acute sau cronice și proceduri stomatologice.

Vârsta pacienților din lotul 1 a constituit 40 ± 2 ani. În acest lot de studiu predominau femeile - 21 (76,7%). Factori nocivi la locul de muncă au constatat 43,5% pacienți și antecedente patologice rinosinuzale – toți 100,0% pacienți.

Acuze. Debutul afecțiunii a evoluat lent la toți 30 (100,0%) de pacienți cu FB al sinusului maxilar. Respirație nazală dificilă acuzau toți 30 (100,0%) de pacienți și cefalee – 28 (93,3%) de pacienți. Cefalee difuză au menționat 8 (26,7%) pacienți și cefalee localizată – 20 (66,7%) de pacienți, cefalee periodica – 21 (70,0%) pacienți și cefalee permanentă – 9 (30,0%) pacienți (tabelul 5).

Tabelul 5. Prevalența acuzelor la pacienții din lotul 2 de studiu

Acuze	abs.	%
Respirație nazală dificilă	30	100,0
Cefalee	29	93,3
- difuză	8	26,7
- localizată	20	66,7
- periodica	21	70,0
- permanentă	9	30,0
Dureri în regiunea nasului extern	12	40,0
Dureri în regiunea sinusului frontal	1	3,3
Dureri în regiunea sinusurilor maxilare	29	96,7
- în regiunea sinusului maxilar drept	9	30,0
- în regiunea sinusului maxilar stâng	17	56,7
- în regiunea ambilor sinusuri maxilare	3	10,0
Dureri cu iradiere în dinții arcadei maxilare	26	86,7
- în regiunea dreaptă	10	33,3
- în regiunea stângă	14	46,7
- în ambele regiuni	2	6,7
Senzație de corp străin	20	66,7
- în cavitatea nazală dreaptă	4	13,3
- în cavitatea nazală stângă	9	30,0
- în ambele cavități nazale	2	6,7
Dureri în regiunea orbitară	2	6,7
Febră	-	-
Scăderea acuității vizuale	-	-
Pierderea acuității vizuale	-	-
Eliminări nazale sau rinoree	29	96,7
- gălbui	19	63,3
- alb-cenușii	9	30,0
- cenușii cu incluziuni negre	3	10,0
- gălbui și alb-cenușii	1	3,3
- gălbui și cenușii cu incluziuni negre	1	3,3

Obstrucție nazală temporară	11	36,7
- a fosei nazale drepte	2	6,7
- a fosei nazale stângi	9	30,0
- a ambelor fose nazale	-	-
Obstrucție nazală permanentă	20	66,7
- a fosei nazale drepte	8	26,7
- a fosei nazale stângi	9	30,0
- a ambelor fose nazale	3	10,0

Dureri în regiunea sinusului frontal a consemnat 1 (3,3%) pacient, dureri în regiunea sinusurilor maxilare – 29 (96,7%) de pacienți, inclusiv în regiunea sinusului maxilar drept 9 (30,0%) pacienți, în regiunea sinusului maxilar stâng 17 (56,7%) pacienți și în regiunea ambilor sinusuri maxilare 3 (10,0%) pacienți. Dureri în regiunea nasului extern au relevat 12 (40,0%) pacienți, dureri cu iradiere dinții arcadei maxilare – 26 (86,7%) de pacienți, inclusiv pe dreapta – 10 (33,3%) pacienți, pe stânga – 14 (46,7%) pacienți și în ambele regiuni – 2 (6,7%) pacienți.

Senzație de corp străin au menționat 20 (66,7%) de pacienți, inclusiv în cavitatea nazală dreaptă – 4 (13,3%) pacienți, în cavitatea nazală stângă – 9 (30,0%) pacienți și în ambele cavități nazale – 2 (6,7%) pacienți, dureri în regiunea orbitară – 2 (6,7%) pacienți.

Eliminări nazale sau rinoreea erau prezente la 29 (96,7%) de pacienți, inclusiv secreții gălbui la 19 (63,3%) pacienți, secreții alb-cenușii la 9 (30,0%) pacienți, secreții cenușii cu incluziuni negre – la 3 (10,0%) pacienți, secreții gălbui și alb-cenușii – la 1 (3,3%) pacient, secreții gălbui și cenușii cu incluziuni negre – la 1 (3,3%) pacient. Obstrucție nazală temporară acuzau 11 (36,7%) pacienți, inclusiv a fosei nazale drepte – 2 (6,7%) pacienți și a fosei nazale stângi – 9 (30,0%) pacienți. Obstrucție nazală permanentă au menționat 20 (66,7%) de pacienți, inclusiv a fosei nazale drepte – 8 (26,7%) pacienți, a fosei nazale stângi – 9 (30,0%) pacienți și a ambelor fose nazale – 3 (10,0%) pacienți. Febră nu a menționat nici un pacient.

Scăderea acuității vizuale, pierderea acuității vizuale și obstrucție nazală temporară a ambelor fose nazale nu au fost raportate de nici un pacient.

Starea de sănătate al pacienților. Afecțiuni concomitente au fost diagnosticate la 27 (96,4%) de pacienți, inclusiv afecțiuni stomatologice la 13 (46,5%) pacienți, patologii bronhopulmonare la 5 (17,9%) pacienți, tulburări cardiovasculare la 2 (7,2%) pacienți, afecțiuni gastrointestinale la 13 (14,4%) pacienți și infecții urogenitale la 4 (14,3%) pacienți. Starea generală era satisfăcătoare la 3 (10,0%) pacienți, de gravitate ușoară la 26 (86,7%) de pacienți și de gravitate medie la 1 (3,3%) pacient.

Debutul afecțiunii a evoluat lent la toți pacienții cu FB al sinusului maxilar. Cele mai frecvente acuze: respirația nazală dificilă (100,0%), eliminări nazale sau rinoree (96,7%), dureri

în regiunea sinusului maxilar (96,7%), cefalee (93,3%), dureri în regiunea sinusului maxilar cu iradiere în dinții arcadei maxilare (86,7%), obstrucție nazală permanentă (66,7%) și senzație de corp străin (66,7%).

Examen obiectiv ORL, inspecție. La examenul obiectiv, secreții nazale de diferit tip au fost constatate la toți 30 (100,0%) de pacienți. Secreții nazale seroase din narina stângă prezenta 1 (3,3%) pacient, secreții nazale seroase-mucoase – 5 (16,7%) pacienți (inclusiv, 3 – 10,0% pacienți din narina dreaptă și 2 – 6,7% pacienți din narina stângă), secreții nazale mucopurulente – 6 (20,0%) pacienți (inclusiv, 1 – 3,3% pacient din narina dreaptă și 5 – 16,7% pacienți din narina stângă), secreții nazale purulente – 12 (40,0%) pacienți (inclusiv, 3 – 10,0% pacienți din narina dreaptă, 6 – 20,0% pacienți din narina stângă și 3 – 10,0% pacienți din ambele narine), secreții nazale cazeoase – 5 (16,7%) pacienți (inclusiv, 1 – 3,3% pacient din narina dreaptă, 3 – 10,0% pacienți din narina stângă și 1 – 3,3% pacient din ambele narine), secreții nazale purulente cu incluziuni negricioase – 3 (10,0%) pacienți (inclusiv, 1 – 3,3% pacient din narina dreaptă și 2 – 6,7% pacienți din narina stângă) (figura 12).

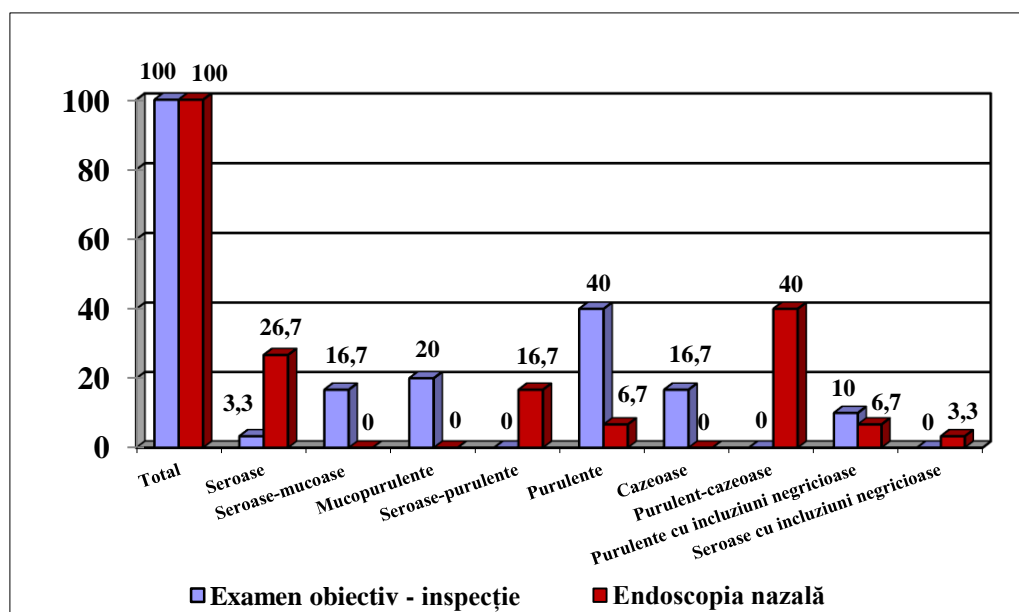


Figura 12. Frecvența secrețiilor nazale (%) la examenul obiectiv otorinolaringologic (inspecție) și la endoscopia nazală a pacienților din lotul 2 de studiu

Respirație nazală dificilă a fost observată la marea majoritate a pacienților – 29 (96,7%), rinolalie închisă – la 18 (60,0%) pacienți, edem al comisurii interne palpebrale – la 6 (20,0%) pacienți, strănuturi repetate de caracter alergic – la 3 (10,0%) pacienți, prurit nazal – la 2 (6,7%) pacienți (inclusiv, la 1 – 3,3% pacient la narina dreaptă și 1 – 3,3% pacient la narina stângă), iritarea conjunctivei (lăcrimare, hiperemie) – la 1 (3,3%) pacient la ochiul stâng, epistaxis – la

2 (6,7%) pacienți (inclusiv, la 1 – 3,3% pacient din narina dreaptă și la 1 – 3,3% pacient din narina stângă), fluxiuena pleoapei inferioare – la 3 (10,0%) pacienți și edem roșu al pleoapelor inferioare – la 2 (6,7%) pacienți (figura 13).

La toți pacienții cu FB al sinusului maxilar tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice, Sinupret extract oral până și după FESS) tegumentele nasului erau întregi, iar deformații nazale congenitale, deformații nazale posttraumatice, rinolalie

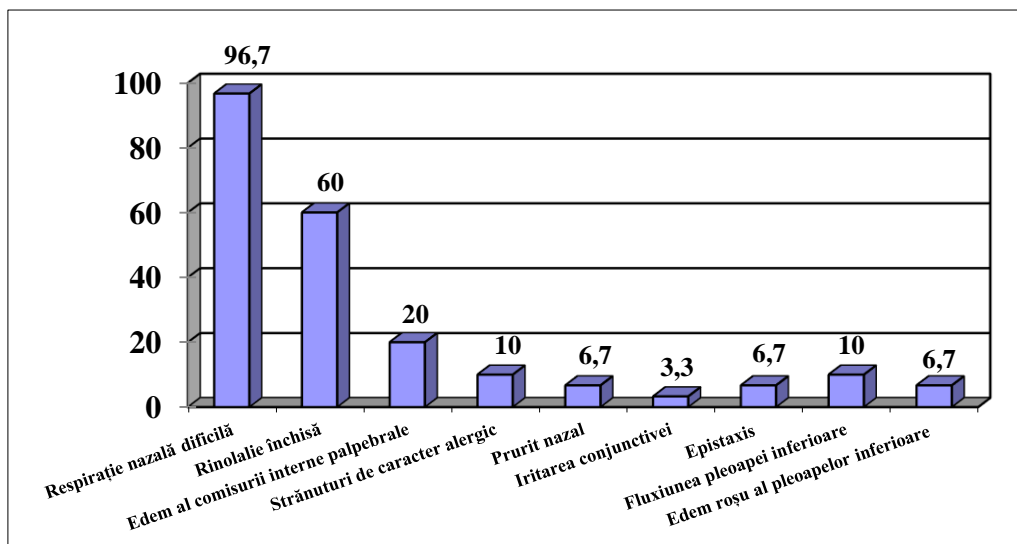


Figura 13. Frecvența simptomelor (%) la pacienții din lotul 2 de studiu

deschisă, secreții nazale cazeoase, rinolicvorie, exoftalm (pe dreapta sau pe stânga) și fluxiuena pleoapei superioare nu au fost constatate.

Examen obiectiv ORL, palpație. Sensibilitate la palpare s-a constatat la 28 (93,3%) de pacienți (inclusiv, 11 – 36,7% pacienți la nivelul fosei canine drepte, 20 – 66,7% de pacienți la nivelul fosei canine stângi și 3 – 10,0% pacienți în unghiul intern al orbitei), dureri la palparea unghiului palpebral – 6 (20,0%) pacienți (inclusiv, 4 – 13,3% pacienți pe dreapta și 2 – 6,7% pacienți pe stângă), dureri la palparea regiunii orbitale – 2 (6,7%) pacienți, edem al țesuturilor periorbitale – 3 (10,0%) pacienți (inclusiv, 1 – 3,3% pacient pe dreapta și 2 – 6,7% pacienți pe stânga), edem al țesuturilor moi în regiunea obrazului – 17 (56,7%) de pacienți (inclusiv, 6 – 20,0% pacienți pe dreapta, 9 – 30,0% pacienți pe stângă și 2 – 6,7% pacienți în ambele regiuni), dureri în șanțul gingivo-labial – 16 (53,3%) pacienți (inclusiv, 6 – 20,0% pacienți pe dreapta, 8 – 26,7% pacienți pe stângă și 2 – 6,7% pacienți în ambele regiuni) (figura 14).

Dereglări a funcției de olfacție s-au stabilit la toți 30 (100,0%) de pacienți, inclusiv la 1 (3,3%) pacient anosmie, la 21 (70,0%) de pacienți hiposmie, la 2 (6,7%) pacienți hiperosmie și la 16 (53,4%) pacienți cacosmie.

Endoscopia nazală. Mucoasa nazală și cornetele nazale medii erau afectate la toți 30 (100,0%) de pacienți din acest grup de studiu. Mucoasa nazală era de culoare roz-palidă la 3 (10,0%) pacienți, hiperemiată – la 26 (86,7%) de pacienți și edemațiată – la 26 (86,7%) de pacienți. Cornetele nazale medii erau hiperemiate la 18 (60,0%) pacienți și hipertrofiate la 18 (60,0%) pacienți. Cornetele nazale inferioare erau afectate la 27 (90,0%) de pacienți, inclusiv hiperemiate la 21 (70,0%) de pacienți și hipertrofiate – la 21 (70,0%) de pacienți (tabelul 6).

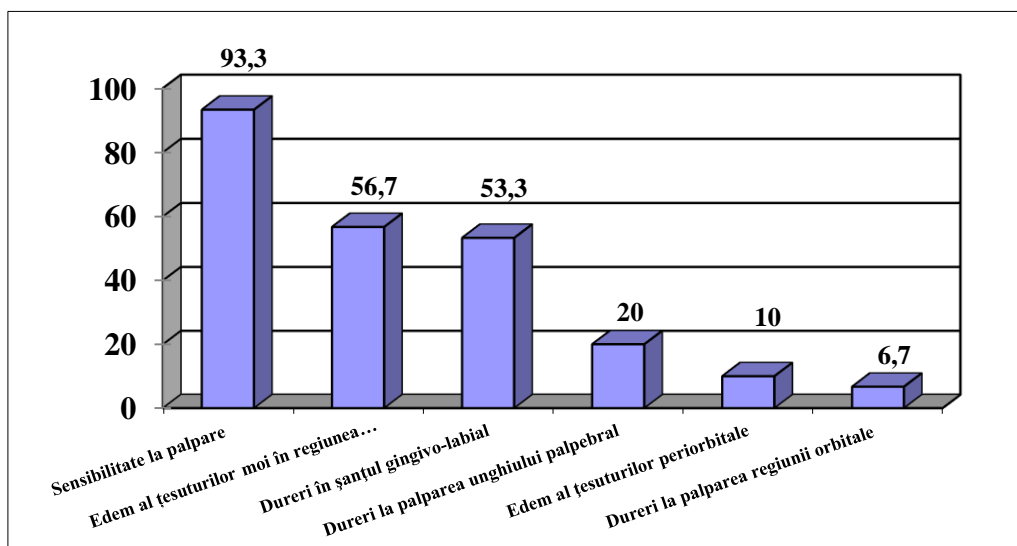


Figura 14. Frecvența manifestărilor clinice (%) la examenul obiectiv otorinolaringologic (palpație) a pacienților din lotul 2 de studiu

Sept nazal patologic a fost evidențiat la 8 (26,7%) pacienți: deviat spre stânga la 4 (13,3%) pacienți și deviat spre dreapta la 4 (13,3%) pacienți.

Sinechii septo-turbinale au fost depistate la 1 (3,3%) pacient pe dreapta, concha bullosa – la 5 (16,7%) pacienți, inclusiv la 2 (6,7%) pacienți pe dreapta și la 3 (10,0%) pacienți pe stânga, hipertrofia apofizei unciforme – la 11 (36,7%) pacienți, inclusiv la 4 (13,3%) pacienți pe dreapta, la 5 (16,7%) pacienți pe stânga și la 2 (6,7%) pacienți pe ambele părți.

La examenul endoscopic, secreții nazale de diferit tip au fost constatate la toți 30 (100,0%) de pacienți: secreții nazale seroase – la 8 (26,7%) pacienți, secreții nazale purulente – la 2 (6,7%) pacienți, secreții nazale seros-purulente – la 5 (16,7%) pacienți, secreții nazale purulent-cazeoase – la 12 (40,0%) pacienți, secreții nazale purulente cu incluziuni negricioase – la 2 (6,7%) pacienți și secreții nazale seroase cu incluziuni negricioase – la 1 (3,3%) pacient (figura 12).

Secret patologic în meatul nazal inferior a fost remarcat la 29 (96,7%) de pacienți (inclusiv, la 8 – 26,7% pacienți pe dreapta, la 17 – 56,7% pacienți pe stângă și la 4 – 13,3% pacienți în ambele regiuni) și secret patologic în meatul nazal mediu – la 29 (96,7%) de pacienți (inclusiv, la

9 – 30,0% pacienți pe dreapta, la 16 – 53,3% pacienți pe stângă și la 4 – 13,3% pacienți în ambele regiuni). Modificări polipoase ale mucoasei nazale au fost diagnosticate la 10 (33,3%) pacienți.

La examenul endoscopic, secret patologic în meatul nazal superior, tumori nazale și corpi străini nu au fost constatate.

Examenul obiectiv cel mai frecvent a remarcat secreții nazale de diferit tip (100,0%), tulburări olfactive (100,0%), respirație nazală dificilă (96,7%), sensibilitate la palpare (93,3%),

Tabelul 6. Examenul endoscopic nazal la pacienții din lotul 2 de studiu

Semne	abs.	%
Mucoasa nazală afectată	30	100,0
- de culoare roz-palidă	3	10,0
- hiperemiată	26	86,7
- edemațiată	26	86,7
Cornetele nazale medii afectate	30	100,0
- hiperemiate	18	60,0
- hipertrofiat	18	60,0
Cornetele nazale inferioare afectate	27	90,0
- hiperemiate	21	70,0
- hipertrofiat	21	70,0
Sept nazal patologic	8	26,7
- deviat spre stânga	4	13,3
- deviat spre dreapta	4	13,3
Sinechii septo-turbinale	1	3,3
Concha bullosa	5	16,7
- pe dreapta	2	6,7
- pe stânga	3	10,0
Hipertrofia apofizei unciforme	11	36,7
- pe dreapta	4	13,3
- pe stânga	5	16,7
- pe ambele părți	6	6,7
Conținut patologic în meatul nazal inferior	29	96,7
- pe dreapta	8	26,7
- pe stângă	17	56,7
- în ambele regiuni	4	13,3
Conținut patologic în meatul nazal mediu	29	96,7
- pe dreapta	9	30,0
- pe stângă	16	53,3
- în ambele regiuni	4	13,3
Modificări polipoase ale mucoasei nazale	10	33,3

rinolalie închisă (60,0%) și edem al țesuturilor moi în regiunea obrazului (56,7%). La examinarea endoscopică nazală s-a constatat afectarea mucoasei nazale și a cornetelor nazale medii (100,0%), secreții nazale (100,0%) și hipertrofia apofizei unciforme (36,7%).

Examenul de laborator a relevat hemoleucogramă modificată la 13 (43,3%) pacienți: leucocitoză la 10 (33,3%) pacienți, deviere neutrofilică stânga la 3 (10,0%) pacienți și VSH crescut la 11 (36,7%) pacienți. Proteina C reactivă era crescută la 11 (36,7%) pacienți și IgE <100 UI prezentau toți 30 (100,0%) de pacienți.

Floră bacteriană în secretul nazal a fost depistată la 18 (60,0%) pacienți: *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter Koseri*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* și *Haemophilus influenzae* la câte 1 (3,3%) pacient, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* și *Escherichia coli* la câte 2 (6,7%) pacienți, alți agenți microbieni la 4 (13,3%) pacienți.

Streptococcus pneumoniae, *Streptococcus epidermidis*, *Neisseria spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus hemolytic*, *Enterobacter gergoviae*, *Klebsiella oxytoca* și *Staphylococcus aureus* metilicilin-rezistent nu au fost identificate.

Toți agenții microbieni erau sensibili la 1-6 antibiotice (peniciline semisintetice, cefalosporine generația I-II, cefalosporine generația III-IV, macrolide, chinolone, geotrichum spp. sau alte preparate).

Pe mediile de cultură, agenți micotici au fost depistați la 18 (60,0%) pacienți: *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* și *Penicilium* la câte 4 (13,3%) pacienți, *Aspergillus flavus* și *Aspergillus niger* la câte 2 (6,7%) pacienți, *Aspergillus nidulans* la 1 (3,3%) pacient, alți agenți micotici la 3 (10,0%) pacienți. *Mycete*, *Alternaria alternata* și *Candida krusei* nu au fost identificate.

Examenul micologic a fost pozitiv la 18 (60,0%) pacienți și examenul histomorfologic – la 20 (66,7%) de pacienți. Conținutul mucusului nazal a inclus conglomerate micotice la 18 (60,0%) pacienți și neutrofile la 12 (40,0%) pacienți (figura 15).

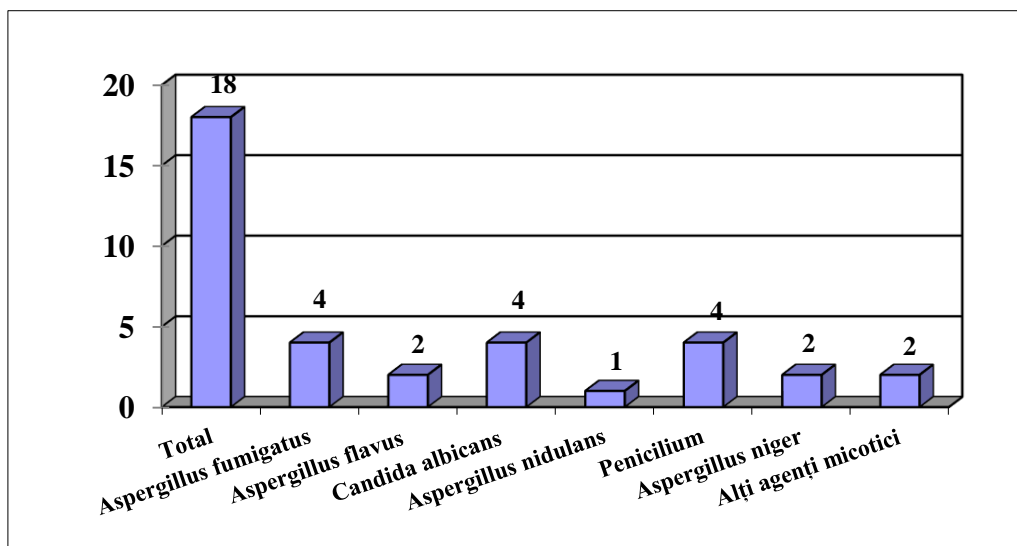


Figura 15. Agenții micotici (cifre absolute) depistați pe mediile de cultură la pacienții din lotul 2 de studiu

Tomografia computerizată a fost efectuată la toți 30 (100,0%) de pacienți. Opacifierea sinusurilor maxilare a fost evidențiată la toți 30 (100,0%) de pacienți (inclusiv, opacifierea totală a sinusului maxilar drept la 8 – 26,7% pacienți, opacifierea parțială a sinusului maxilar drept la 1 – 3,3% pacient, opacifierea totală a sinusului maxilar stâng la 11 – 36,7% pacienți, opacifierea parțială a sinusului maxilar stâng la 6 – 20,0% pacienți, opacifierea parțială a sinusului maxilar drept și opacifierea totală a sinusului maxilar stâng la 4 – 13,3% pacient. Opacifierea celulelor etmoidale a fost diagnosticată la 12 (40,0%) pacienți: a celulelor etmoidale anterioare pe dreapta la 6 (20,0%) pacienți, a celulelor etmoidale anterioare pe stânga la 7 (23,3%) pacienți, a celulelor etmoidale posterioare pe dreapta la 1 (3,3%) pacient și a celulelor etmoidale posterioare pe stânga la 1 (3,3%) pacient. Opacifierea sinusurilor frontale, sinusurilor sfenoidale, a celulelor etmoidale antero-posterioare pe dreapta și a celulelor etmoidale antero-posterioare pe stânga nu a fost depistată.

Complex ostiomeatal blocat prezentau 22 (73,3%) de pacienți, inclusiv blocat pe dreapta la 7 (23,4%) pacienți și blocat pe stânga la 15 (50,0%) pacienți, iar distrucția peretelui inferior orbital pe partea implicată a fost constatată la 2 (6,7%) pacienți.

Obstrucția nazală, determinată conform scalei analog vizuale, era prezentă la toți 30 (100,0%) de pacienți, inclusiv la 1 (3,3%) pacient de gradul 0-3, la 7 (23,3%) pacienți de gradul 3-6, la 13 (43,3%) pacienți de gradul 6-9 și la 9 (30,0%) pacienți de gradul 10. Valoarea medie a gradului de obstrucție nazală în acest lot de studiu a alcătuit $5,13 \pm 0,4$ (de la 2 până la 10).

La pacienții din lotul 2 de studiu au fost depistate hemoleucogramă modificată (43,3%), floră bacteriană (60,0%) și agenți micotici (60,0%) în secretul nazal. Conținutul mucusului nazal

a inclus conglomerate micotice (60,0%) și neutrofile (40,0%). La examenul CT au fost constatate opacifierea sinusurilor maxilare (100,0%), complex ostiomeatal blocat (73,3%) și opacifierea celulelor etmoidale (40,0%).

Tratament conservator până la internare a fost prescris la toți 30 (100,0%) de pacienți – de la 3 până la 8 preparate (antibiotice, antimicotice, analgetice, antihistaminice, soluții saline intranasale, decongestionante nazale, emoliente nazale, GCS intranasali, GCS sistemici). GCS de uz topic (dexametazonă, fluticazonă sau mometazonă) au primit 21 (70,0%) de pacienți, cel mai frecvent câte 2 preparate. În acest lot de studiu complicații rinosinusogene nu au fost diagnosticate.

La 30 (100,0%) de pacienți a fost efectuată antrostomia cu ablația FB: antrostomia pe dreapta – în 9 (30,0%) cazuri, antrostomia pe stânga – în 17 (56,7%) cazuri și antrostomia bilateral – în 4 (13,4%) cazuri. Antrostomia cu extracția FB a fost combinată cu alte metode chirurgicale (etmoidotomie anterioară, etmoidotomie posterioară, etmoidotomie totală, rezecția submucoasă de cornete nazale unilateral stânga, rezecția submucoasă de cornete nazale bilateral și septoplastie).

Toți 30 (100,0%) de pacienții erau satisfăcuți de rezultatul tratamentului și au prezentat evoluție postoperatorie favorabilă cu îmbunătățirea respirației nazale, restabilirea olfacției, dispariția acuzelor de la internare și lipsa complicațiilor postoperatorii.

Evaluarea primară preoperatorie a FBC, determinată in vitro, a constatat a constatat o valoare medie de $4,07 \pm 0,3$ Hz (de la 0 Hz până la 5 Hz). La 7 (23,3%) pacienți a fost constată achinezia cililor (frecvența 0 Hz) și la 23 (76,7%) de pacienți o FBC de 1-5 Hz. La 1 lună după tratament, valoare medie a FBC a crescut până la $12,07 \pm 0,3$ Hz (de la 8 Hz până la 15 Hz), o FBC de 1-5 Hz prezenta 1 (3,3%) pacient, o FBC de 5-10 Hz – 9 (30,0%) pacienți și o FBC >10 Hz – 20 (66,7%) de pacienți. Astfel, după tratamentul chirurgical al pacienților cu FB al sinusului maxilar a crescut semnificativ statistic valoarea medie a FBC ($p < 0,001$), FBC de 5-10 Hz ($p < 0,001$) și FBC >10 Hz ($p < 0,001$), s-a redus semnificativ statistic achinezia cililor ($p < 0,01$) și FBC de 1-5 Hz ($p < 0,001$).

Evaluarea la internare a calității vieții conform chestionarului SNOT-22 a relevat o valoare medie de $70,0 \pm 2,8$ puncte (de la 47 de puncte până la 110 puncte). Pacienții prezentau scoruri mai mari: 101-110 puncte la 5 (16,7%) pacienți și 81-100 de puncte la 17 (56,7%) pacienți. Scorul 61-80 de puncte a fost constatat la 6 (20,0%) pacienți, scorul 41-60 de puncte – la 1 (3,3%) pacient și scorul 0-20 de puncte – la 1 (3,3%) pacient. La 1 lună după tratament, valoarea medie a scorului SNOT-22 s-a redus statistic semnificativ până la $3,0 \pm 0,5$ puncte (de la 0 punct până la 9 puncte), 29 (96,7%) de pacienți prezentau un scor de 0-20 de puncte și

1 pacient (3,3%) – 41-60 de puncte. Astfel, tratamentul chirurgical al pacienților a contribuit la reducerea semnificativ statistică a severității simptomelor: s-a redus valoarea medie a scorului SNOT-22 ($p < 0,001$), au dispărut scorurile > 60 de puncte și au fost constatate scoruri mai mici, preponderent 0-20 de puncte.

Valoarea medie a scorului Lund-Mackay pe dreapta a constituit $1,67 \pm 0,4$ (de la 0 până la 8), iar pe stânga $2,8 \pm 0,5$ (de la 0 până la 8). Determinarea grupului sangvin la pacienții din lotul 2 a constatat că 2/5 (12 – 40,0%) aveau grupul sangvin 1, 6 (20,0%) – grupul sangvin 2, 6 (20,0%) – grupul sangvin 3 și 6 (20,0%) – grupul sangvin 4.

Tratament conservator până la internare au primit toți 100,0% pacienți și GCS de uz topic – 70,0% pacienți. Toți pacienții din acest lot de studiu au fost supuși tratamentului prin antronomie cu ablația FB, combinată cu alte metode chirurgicale (etmoidotomie anterioară, etmoidotomie posterioară, etmoidotomie totală, rezecția submucoasă de cornete nazale unilateral stânga, rezecția submucoasă de cornete nazale bilateral și septoplastie). Circa 2/5 (40,0%) dintre pacienți aveau grupul sangvin 1, toți pacienții (100,0%) au rămas satisfăcuți de rezultatul tratamentului, au prezentat evoluție postoperatorie favorabilă (îmbunătățirea respirației nazale, restabilirea olfacției, dispariția acuzelor de la internare, creșterea FBC, reducerea severității simptomelor și lipsa complicațiilor postoperatorii).

Examenul histomorfologic a constatat dereglări ale integrității epitelului mucociliar constatate în 22 (73,3%) de cazuri: la 8 (38,1%) pacienți s-a stabilit hiperplazie epitelială, 5 (23,8%) pacienți – intumescență fibrinoidă, 8 (38,1%) pacienți – atrofie epitelială.

Eroziunea epitelului mucociliar a fost relevată la 14 (46,7%) pacienți, ulcerații ale epitelului mucociliar (infiltrarea lamei proprii) – la 3 (10,0%) pacienți, hiperplazia epitelului mucociliar – la 8 (26,7%) pacienți, metaplazia scuamo-celulară a epitelului mucociliar – la 3 (10,0%) pacienți, degenerescență mucoidă – la 11 (36,7%) pacienți, inclusiv, arii reduse în 7 (23,3%) cazuri și arii extinse în 4 (13,3%) cazuri, modificări polipoase ale mucoasei nazale – la 4 (13,3%) pacienți, invazia mucoasei de agenți fungici – la 1 (3,3%) pacient și invazia mucoasei de agenți bacterieni – la 2 (6,7%) pacienți. Examenul histopatologic la FB a fost confirmat în 19 (63,3%) cazuri.

Epiteliul mucociliar, lamina proprie, submucoasa și spațiul periglandular erau infiltrate cu limfocite, eozinofile, neutrofile, mastocite, mastocite în faza de degranulare, plasmocite. Noduli limfoizi (pseudonoduli) în submucoasă nu au fost determinați. Gradul de infiltrare a epitelului mucociliar a fost pronunțat la 9 (32,1%) pacienți și moderat la 19 (67,9%) pacienți, gradul de infiltrare a laminei proprii a fost pronunțat la 18 (62,1%) pacienți și moderat la 11 (37,9%)

pacienți, gradul de infiltrare a submucoasei a fost pronunțat la 17 (58,6%) pacienți, moderat la 10 (34,5%) pacienți și minim la 2 (6,9%) pacienți.

Evaluarea stării glandelor alveolare a constatat diminuarea numărului glandular în 6 (20,0%) cazuri, atrofia glandelor (predominarea țesutului conjunctiv) în 14 (46,7%) cazuri, hiperplazia glandulară în 15 (50,0%) cazuri, dilatarea chistică glandulară în 6 (20,0%) cazuri și metaplazia epitelului glandelor alveolare în 4 (13,3%) cazuri.

Vasele sangvine au fost afectate în 28 (93,3%) de cazuri: proliferarea vaselor sangvine în 23 (76,7%) de cazuri, hiperplazia fibroasă vasculară în 22 (73,3%) de cazuri, congestia vasculară în 13 (43,3%) cazuri, infiltrarea perivasculară în 3 (10,0%) cazuri și diminuarea numărului vaselor sangvine în 1 (3,3%) caz.

Celulele caliciforme lipseau la 19 (63,3%) pacienți, erau în număr diminuat la 9 (30,0%) pacienți, erau prezente la 1 (3,3%) pacient și erau cu hiperplazie la 1 (3,3%) pacient.

Examenul histomorfologic a constatat dereglări ale integrității epitelului mucociliar (73,3%), infiltrarea cu celule inflamatorii (polimorfonucleare și mononucleare) a epitelului mucociliar, laminei propria, submucoasei și spațiului periglandular (100,0%), dereglări ale glandelor alveolare (86,7%) și dereglări ale vaselor sangvine (93,3%). Examenul histopatologic la FB a fost confirmat la 19 (63,3%) pacienți.

3.4. Eficiența tratamentului pacienților cu *fungus ball* al sinusului maxilar tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice sau lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice, Sinupret extract oral până și după FESS)

Loturile de studiu erau similare în funcție de sex, mediul de trai, locul de muncă, administrarea frecventă a medicamentelor, prevalența alergiilor, factorilor nocivi la locul de muncă, antecedentelor ereditare rinosinuzale și antecedentelor patologice (figura 16).

Toți pacienții din ambele loturi de studiu cu debut lent al afecțiunii, iar frecvența acuzelor (cefalee, respirație nazală dificilă, dureri în regiunea sinusului maxilar și sinusului frontal, dureri cu iradiere în dinți arcadei maxilare, dureri la nivelul nasului extern, dureri în regiunea orbitală, senzație de corp străin în cavitatea nazală, eliminări nazale sau rinoree în total și pentru fiecare categorie în parte, obstrucție nazală temporară și obstrucție nazală permanentă, febră) și prevalența afecțiunilor concomitente (în total și a fiecărui sistem în parte) erau similare (tabelul 7).

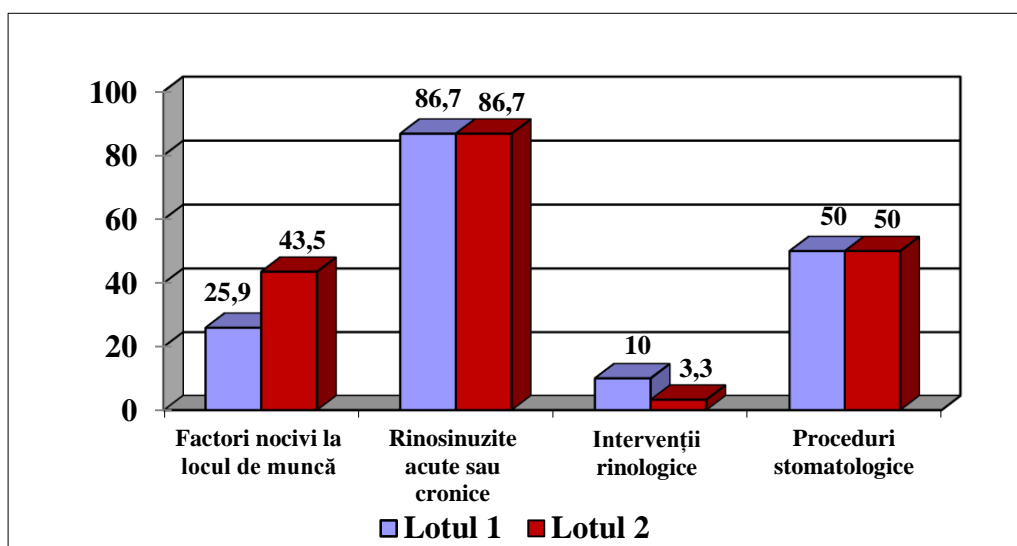


Figura 16. Prevalența factorilor de risc (%) la pacienții din loturile de studiu

Examenul obiectiv, inspecția, a constatat tegumente întregi ale nasului la toți pacienții din ambele loturi de studiu, iar diferențe semnificativ statistice în funcție de starea generală a pacienților, respirația nazală, rinolalie închisă, secreții nazale (seroase, seroase-mucoase, mucopurulente, purulente, purulente cu incluziuni negricioase), epistaxis, prurit nazal, strănuturi

Tabelul 7. Prevalența acuzelor la pacienții din loturile de studiu

Acuze	Lotul 1		Lotul 2		p
	abs.	%	abs.	%	
Respirație nazală dificilă	29	96,7	30	100,0	
Cefalee	30	100,0	29	93,3	
- difuză	8	26,7	8	26,7	
- localizată	22	73,3	20	66,7	
- periodică	19	63,3	21	70,0	
- permanentă	11	36,7	9	30,0	
Dureri în regiunea nasului extern	9	30,0	12	40,0	
Dureri în regiunea sinusului frontal	1	3,3	1	3,3	
Dureri în regiunea sinusurilor maxilare	26	86,7	29	96,7	
- în regiunea sinusului maxilar drept	12	40,0	9	30,0	
- în regiunea sinusului maxilar stâng	9	30,0	17	56,7	
- în regiunea ambilor sinusuri maxilare	5	16,7	3	10,0	
Dureri cu iradiere în dinți	28	93,3	26	86,7	
- în regiunea dreaptă	18	60,0	10	33,3	
- în regiunea stângă	8	26,7	14	46,7	
- în ambele regiuni	2	6,7	2	6,7	
Senzație de corp străin	20	66,7	20	66,7	
- în cavitatea nazală dreaptă	9	30,0	4	13,3	
- în cavitatea nazală stângă	6	20,0	9	30,0	
- în ambele cavități nazale	5	16,7	2	6,7	
Dureri în regiunea orbitală	4	13,3	2	6,7	

Febră	1	3,3	-	-	
Scăderea acuității vizuale	-	-	-	-	
Pierderea acuității vizuale	-	-	-	-	
Eliminări nazale sau rinoree	30	100,0	29	96,7	
- gălbui	23	76,7	19	63,3	
- alb-cenușii	4	13,3	9	30,0	
- cenușii cu incluziuni negre	1	3,3	3	10,0	
- gălbui și alb-cenușii	1	3,3	1	3,3	
- gălbui și cenușii cu incluziuni negre	1	3,3	1	3,3	
Obstrucție nazală temporară	8	26,7	11	36,7	
- a fosei nazale drepte	7	23,3	2	6,7	
- a fosei nazale stângi	1	3,3	9	30,0	
- a ambelor fose nazale	-	-	-	-	
Obstrucție nazală permanentă	21	70,0	20	66,7	
- a fosei nazale drepte	9	30,0	8	26,7	
- a fosei nazale stângi	8	26,7	9	30,0	
- a ambelor fose nazale	4	13,3	3	10,0	

repetate de caracter alergic, iritarea conjunctivei, edem al comisurii interne palpebrale, fluxiuinea pleoapei inferioare, edem roșu al pleoapelor inferioare nu au fost relevate (figura 17, 18).

Doar secreții nazale cazeoase au fost constatate statistic semnificativ mai frecvent la pacienții din lotul 2 de studiu (16,7% și 0%, respectiv; $p < 0,05$).

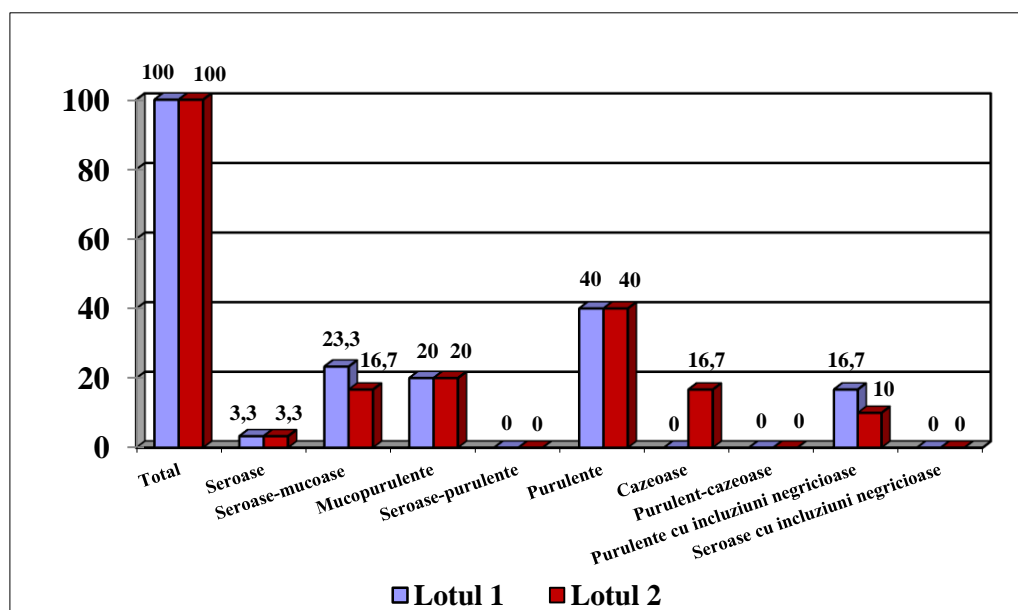


Figura 17. Frecvența secrețiilor nazale (%) la examenul obiectiv otorinolaringologic (inspecție) la pacienții din loturile de studiu

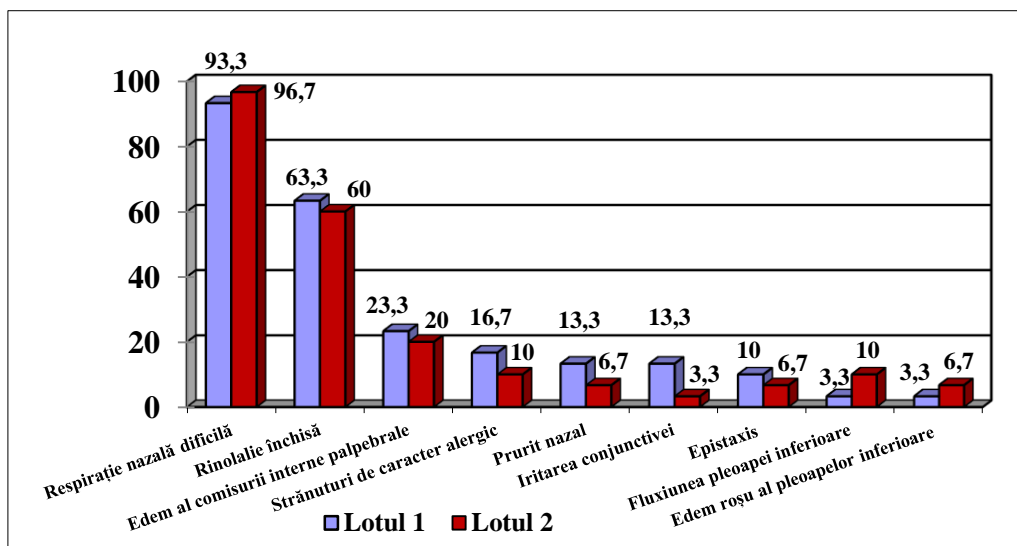


Figura 18. Frecvența simptomelor (%) la pacienții din loturile de studiu

La palpație, sensibilitatea în unghiul intern al orbitei, dureri la palparea unghiului palpebral, dureri la palparea regiunii orbitale, edem al țesuturilor periorbitale, edem al țesuturilor moi în regiunea obrazului, dureri în șanțul gingivo-labial erau similare la pacienții din ambele loturi de studiu (figura 19).

Deși, sensibilitatea la palpație era similară în ambele loturi de studiu, sensibilitate în fosa canină dreaptă (66,7% și 36,7%, respectiv; $p < 0,05$) au menționat semnificativ statistic mai frecvent pacienții din lotul 1, iar sensibilitate în fosa canină stângă (66,7% și 36,7%, respectiv; $p < 0,05$) – semnificativ statistic mai frecvent pacienții din lotul 2.

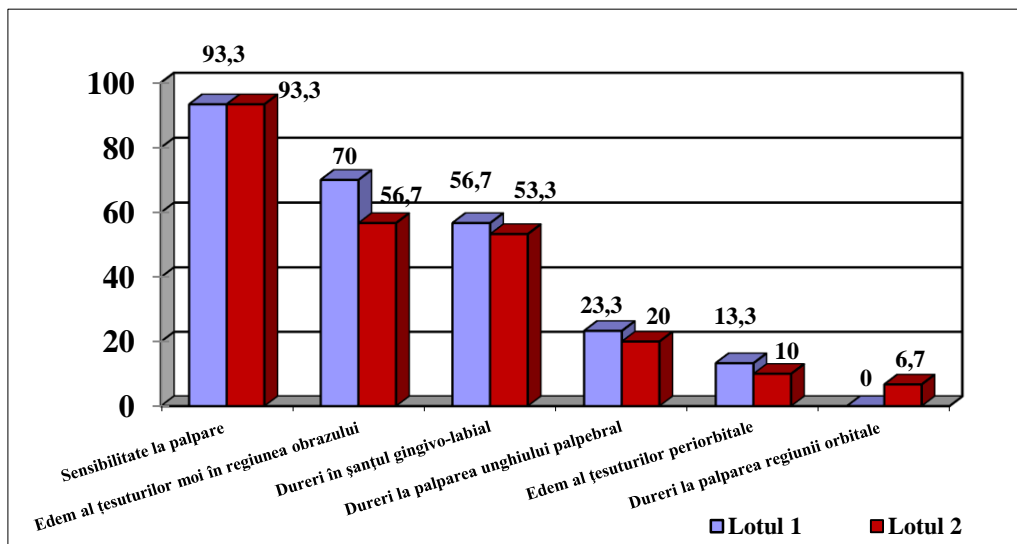


Figura 19. Frecvența manifestărilor clinice (%) la examenul obiectiv otorinolaringologic (palpație) la pacienții din loturile de studiu

Examenul funcției de olfacție, de asemenea, nu a constatat diferențe semnificative statistic a frecvenței diferitor dereglări olfactive la pacienții din ambele loturi de studiu.

Examenul endoscopic a remarcat frecvențe similare ale modificărilor patologice ale mucoasei nazale, cornetelor nazale inferioare, cornetelor nazale medii, septului nazal, regiunii septo-turbinale, concha bullosa și leziunilor polipoase. Conținutul patologic al cavității nazale (secreții seroase, purulente, seros-purulente, purulent cazeoase, purulente cu incluziuni negricioase și seroase cu incluziuni negricioase), al meatelor nazale inferior și mediu era similar la pacienții din ambele loturi de studiu (tabelul 8).

Hipertrofia apofizei unciforme a fost depistată semnificativ statistic mai frecvent la pacienții din lotul 1 de studiu (63,3% și 36,7%, respectiv; $p < 0,05$).

Nu au fost determinate diferențe semnificative statistic privind modificările patologice ale hemoleucogramei, proteinei C reactive și IgE în ambele loturi de studiu. Frecvențele determinării prin cultură a florei bacteriene și a agentului micotic în secretul nazal, determinării agentului micotic prin examen micologic și examen histomorfologic, conținutului patologic al mucusului nazal, modificărilor pe scanogramele CT (opacifierea sinusurilor maxilare și celulelor etmoidale, blocarea complexului ostiomeatal, schimbări în regiunea orbitală, FBC, determinată in vitro, frecvența generală și în funcție de grad a obstrucției nazale, determinată conform scalei analog vizuale) erau similare în ambele loturi de studiu (figura 20).

Tomografia computerizată craniană a fost realizată pentru toți pacienții și gradul de extindere al inflamației a fost apreciat pe baza rezultatelor imagistice, după sistemul Lund-Mackay. Valoarea medie a scorului Lund-Mackay pe dreapta era similară în ambele loturi de studiu ($2,4 \pm 0,4$ la pacienții din lotul 1 și $1,67 \pm 0,4$ la pacienții din lotul 2; $p > 0,05$), iar pe stânga

Tabelul 8. Examenul endoscopic nazal la pacienții din loturile de studiu

Semne	Lotul 1		Lotul 2		p
	abs.	%	abs.	%	
Mucoasa nazală afectată	30	100,0	30	100,0	
- de culoare roz-palidă	8	26,7	3	10,0	
- hiperemiată	22	73,3	26	86,7	
- edemațiată	29	96,7	26	86,7	
Cornetele nazale medii afectate	30	100,0	30	100,0	
- hiperemiate	18	60,0	18	60,0	
- hipertrofiate	18	60,0	18	60,0	
Cornetele nazale inferioare afectate	26	86,7	27	90,0	
- hiperemiate	15	50,0	21	70,0	
- hipertrofiate	19	63,4	21	70,0	
Sept nazal patologic	8	26,7	8	26,7	
- deviat spre stânga	2	6,7	4	13,3	
- deviat spre dreapta	6	20,0	4	13,3	
Concha bullosa	1	3,3	5	16,7	
- pe dreapta	1	3,3	2	6,7	

- pe stânga	-	-	3	10,0	
Hipertrofia apofizei unciforme	19	63,3	11	36,7	p<0,05
- pe dreapta	10	33,3	4	13,3	
- pe stânga	6	20,0	5	16,7	
- pe ambele părți	3	10,0	6	6,7	
Conținut patologic în meatul nazal inferior	29	96,7	29	96,7	
- pe dreapta	15	50,0	8	26,7	
- pe stângă	10	33,3	17	56,7	
- în ambele regiuni	4	13,3	4	13,3	
Conținut patologic în meatul nazal mediu	29	96,7	29	96,7	
- pe dreapta	15	50,0	9	30,0	
- pe stângă	10	33,3	16	53,3	
- în ambele regiuni	4	13,3	4	13,3	
Modificări polipoase ale mucoasei nazale	15	50,0	10	33,3	

era semnificativ statistic mai mare în lotul 2 de studiu ($1,5 \pm 0,4$ la pacienții din lotul 1 și $2,8 \pm 0,5$ la pacienții din lotul 2; $p < 0,05$).

Tratamentul conservator până la spitalizare era similar în ambele loturi de studiu. Metodele chirurgicale aplicate pentru tratamentul actual al pacienților cu FB, de asemenea, erau similare în ambele loturi de studiu cu unele devieri în funcție de localizarea FB – în sinusul maxilar drept sau în sinusul maxilar stâng.

Evoluția postoperatorie favorabilă (îmbunătățirea respirației nazale, restabilirea olfacției, dispariția acuzelor inițiale de la internare, frecvență foarte redusă a complicațiilor postoperatorii) și satisfacția cu rezultatul tratamentului au fost similare la pacienții din ambele loturi de studiu. E important de menționat că la pacienții din lotul 2 de studiu s-a constatat o tendință de creștere a acestor indici, care însă nu a atins certitudine statistică.

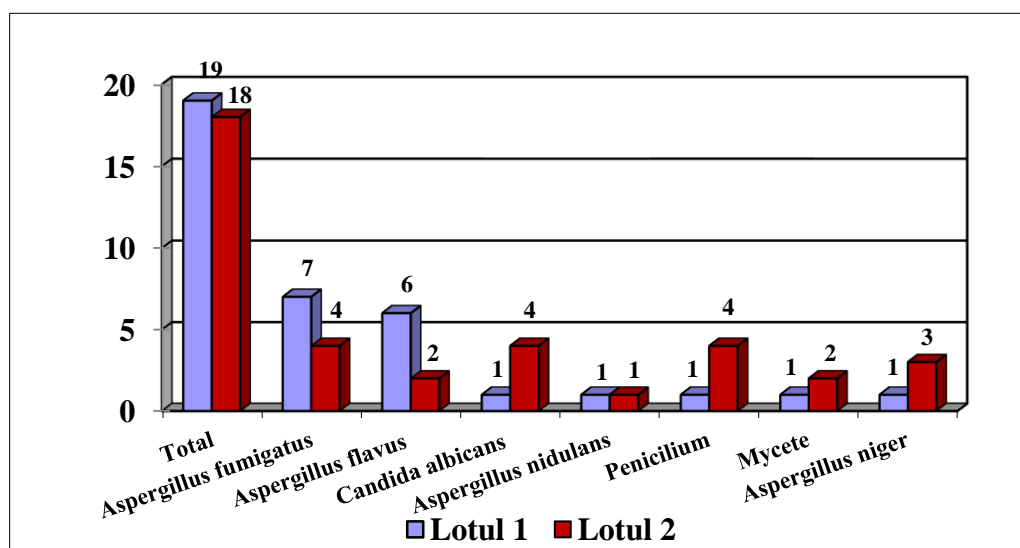


Figura 20. Agenții micotici (cifre absolute) depistați pe mediile de cultură la pacienții din loturile de studiu

Evaluarea la spitalizare a constatat o valoare medie a FBC, determinată in vitro, semnificativ statistic mai mare în lotul 2 de studiu ($4,07 \pm 0,3$ Hz și $1,5 \pm 0,2$ Hz; $p < 0,001$), deși pacienții din ambele loturi de studiu erau similari în funcție de divizarea în grupuri (0 Hz, 1-5 Hz și 5-10 Hz). Diferențe semnificative statistic au fost relevate și la evaluarea FBC la o lună după tratament: valoarea medie a FBC ($12,07 \pm 0,3$ Hz și $6,87 \pm 0,3$ Hz; $p < 0,001$) și FBC > 5 Hz (96,7% și 73,3%; $p < 0,01$) erau semnificativ statistic mai mari la pacienții din lotul 2 de studiu, iar FBC de 1-5 Hz era semnificativ statistic mai mare la pacienții din lotul 1 de studiu (26,7% și 3,3%, respectiv; $p < 0,01$) (figura 21). FBC de 5-10 Hz (30,0% în lotul 1 de pacienți și 30,0% în lotul 2 de pacienți; $p > 0,05$) și > 10 Hz (43,3% în lotul 1 de pacienți și 66,7% în lotul 2 de pacienți; $p > 0,05$) erau similare în ambele loturi de studiu.

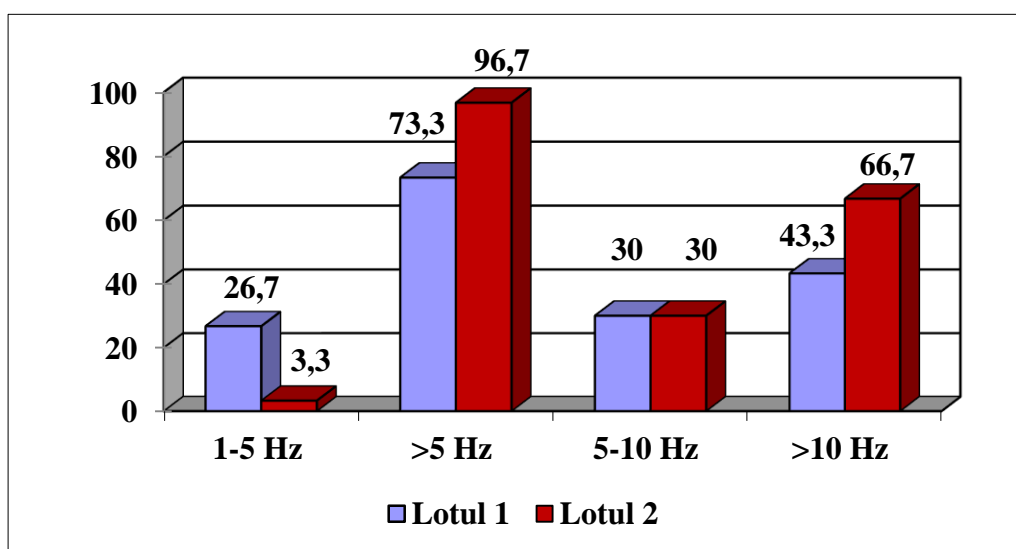


Figura 21. Frecvența mișcărilor ciliare la 1 lună după tratament la pacienții din loturile de studiu

Evaluarea la spitalizare a calității vieții conform chestionarului SNOT-22 a relevat scoruri mai mari în ambele loturi de studiu (preponderent > 60 de puncte), iar valoarea medie a scorului SNOT-22 ($92,33 \pm 1,1$ puncte și $70,0 \pm 2,8$ puncte; $p < 0,001$) și scorul 81-100 de puncte (83,3% și 56,7%, respectiv; $p < 0,05$) au fost semnificativ statistic mai frecvente la pacienții din lotul 1 de studiu (figura 22).

Tratamentul chirurgical al pacienților a contribuit la reducerea statistic semnificativă a severității simptomelor: la 1 lună după tratament au dispărut scorurile > 60 de puncte și au fost constatate scoruri mai mici, preponderent 0-20 de puncte. Valoarea medie a scorului SNOT-22 a fost semnificativ statistic mai mică ($3,0 \pm 0,5$ puncte și $17,4 \pm 2,7$ puncte; $p < 0,001$) și scorul 0-20 de puncte a fost semnificativ statistic mai frecvent (96,7% și 76,7%, respectiv; $p < 0,05$) la pacienții din lotul 2 de studiu, iar scorul 21-60 de puncte – semnificativ statistic mai frecvent la

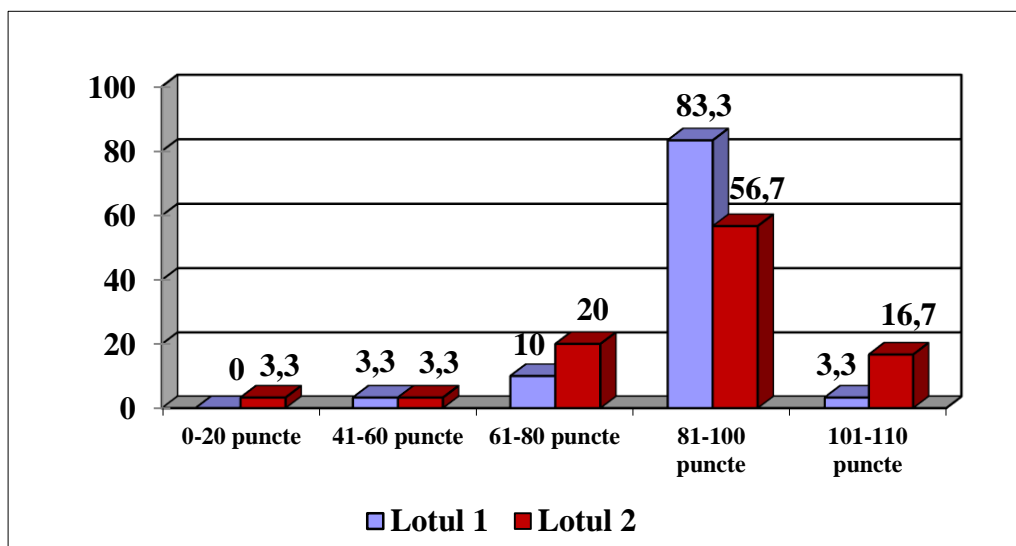


Figura 22. Calitatea vieții la spitalizare, evaluată conform chestionarului SNOT, la pacienții din loturile de studiu

pacienții din lotul 1 de studiu (23,3% și 3,3%, respectiv; $p < 0,05$) (figura 23). Scorul 21-40 de puncte (10,0% în lotul 1 de pacienți și 0% în lotul 2 de pacienți; $p > 0,05$) și scorul 41-60 de puncte (13,3% în lotul 1 de pacienți și 3,3% în lotul 2 de pacienți; $p > 0,05$) erau similare în ambele loturi de studiu.

Scăderea acuității vizuale, pierderea acuității vizuale, obstrucție nazală temporară a ambelor fose nazale, deformații nazale congenitale, deformații nazale posttraumatice, rinolalie deschisă, rinolicvorie, exoftalm (pe dreapta sau pe stânga), fluxiuena pleoapei superioare, conținut patologic în meatul nazal superior, tumori nazale, corpi străini în cavitatea nazală, opacifierea la CT a sinusurilor frontale și sfenoidale nu au fost relevate la pacienții din ambele loturi de studiu.

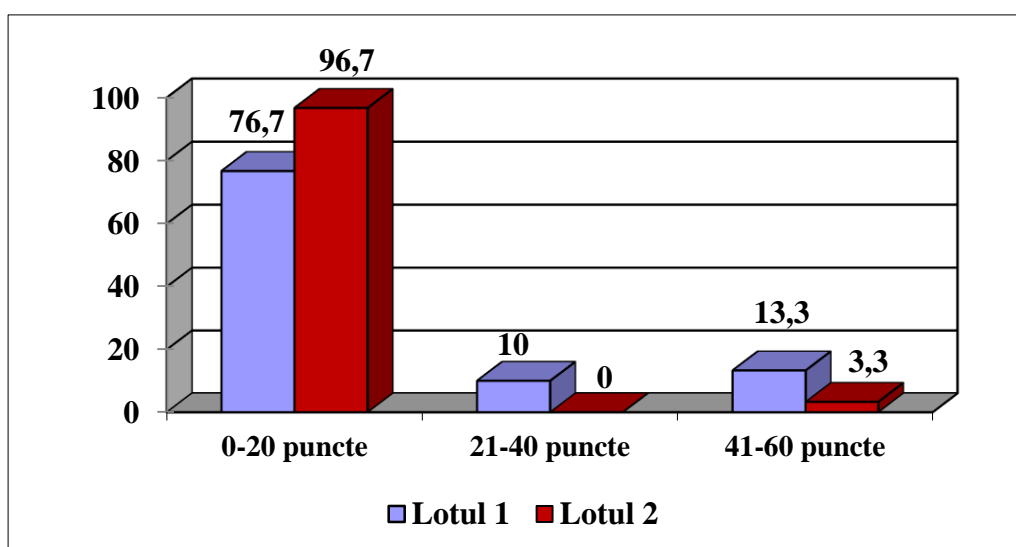


Figura 23. Calitatea vieții la 1 lună după tratament, evaluată conform chestionarului SNOT, la pacienții din loturile de studiu

Examenul histopatologic nu a evidențiat diferențe semnificative statistic în ambele loturi de studiu privind integritatea epiteliului mucociliar, dereglările integrității epiteliului mucociliar (intumescentă fibrinoidă, atrofia epiteliului, hiperplazie și hipertrofie epitelială), eroziunea epiteliului mucociliar, ulceratii ale epiteliului mucociliar cu infiltrarea lamei proprii, metaplazia scuamo-celulară a epiteliului mucociliar, celularitatea și gradul infiltrației epiteliului mucociliar, lamei proprii și submucoasei, modificări polipoase ale mucoasei, modificări ale glandelor alveolare (diminuarea numărului, atrofia, hiperplazia, dilatarea chistică), celularitatea infiltrației periglandulare, metaplazia epiteliului glandelor alveolare, modificări ale vaselor sangvine (proliferarea, diminuarea numărului, congestia, hiperplazia fibroasă vasculară, infiltrare perivasculară), modificări ale celulelor caliciforme (lipsesc, diminuarea numărului, hiperplazie), invazia mucoasei de agenți fungici, invazia mucoasei de agenți bacterieni, examinarea histopatologică pozitivă a FB.

Hiperplazia epiteliului mucociliar (60,0% și 26,7%, respectiv; $p < 0,05$) și degenerescența mucoidă în arii extinse (40,0% și 13,3%, respectiv; $p < 0,05$) au fost constatate semnificativ statistic mai frecvent la pacienții din lotul 1 de studiu, iar degenerescența mucoidă în arii reduse – la pacienții din lotul 2 de studiu (23,3% și 3,3%, respectiv; $p < 0,05$).

În concluzie, loturile de studiu erau similare în funcție de caracteristicile socio-demografice (sex, studii, mediul de trai, activitatea în câmpul muncii, locul de muncă), factorii de risc ai FB (antecedente ereditare rinosinuzale, antecedente patologice, factorii nocivi profesionali), istoricul medical (tratament conservator sistemic, tratament conservator local și frecvența complicațiilor rinosinusogene), tabloul clinic (debutul afecțiunii, frecvența acuzelor, prevalența afecțiunilor concomitente), rezultatele examenului otorinolaringologic (obiectiv, de laborator și instrumental), tratamentul chirurgical actual, examenul histopatologic și evoluția postoperatorie.

Pacienții din lotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din lotul 2 de studiu, prezentau statistic semnificativ mai frecvent hipertrofia apofizei unciforme (63,3% și 36,7%, respectiv; $p < 0,05$), deși analiza în funcție de localizare nu a constatat diferențe semnificative statistic. Secrețiile nazale cazeoase (16,7% și 0%, respectiv; $p < 0,05$), determinate la inspecție, și valoarea medie a scorului Lund-Mackay ($2,8 \pm 0,5$ și $1,5 \pm 0,4$; $p < 0,05$), determinată imagistic, au fost constatate statistic semnificativ mai frecvent la pacienții din lotul 2 de studiu.

Deși, sensibilitatea la palpație, în general, era similară în ambele loturi de studiu, sensibilitate la nivelul fosei canine drepte (66,7% și 36,7%, respectiv; $p < 0,05$) au menționat semnificativ statistic mai frecvent pacienții din lotul 1, iar sensibilitate la nivelul fosei canine

stângi (66,7% și 36,7%, respectiv; $p < 0,05$) – semnificativ statistic mai frecvent pacienții din lotul 2. Acest fapt poate fi explicat prin frecvența mai mare a afectării sinusului maxilar respectiv.

În pofida indicilor similari a evoluției postoperatorii favorabile și satisfacției cu rezultatul tratamentului la pacienții din ambele loturi de studiu, la pacienții din lotul 2 de studiu s-a constatat o tendință de creștere a acestor indici, care însă nu a atins certitudine statistică.

Conform rezultatelor examenului histomorfologic, hiperplazia epitelului mucociliar (60,0% și 26,7%, respectiv; $p < 0,05$) și degenerescența mucoidă în arii extinse (40,0% și 13,3%, respectiv; $p < 0,05$) au fost constatate semnificativ statistic mai frecvent la pacienții din lotul 1 de studiu, iar degenerescența mucoidă în arii reduse – la pacienții din lotul 2 de studiu (23,3% și 3,3%, respectiv; $p < 0,05$).

Diferențe semnificative statistic au fost relevate la evaluarea FBC, determinată in vitro, după o lună post-tratament: FBC de 1-5 Hz era semnificativ statistic mai mare la pacienții din lotul 1 de studiu (26,7% și 3,3%, respectiv; $p < 0,01$), iar valoarea medie a FBC ($12,07 \pm 0,3$ Hz și $6,87 \pm 0,3$ Hz; $p < 0,001$) și FBC > 5 Hz (96,7% și 73,3%, respectiv; $p < 0,01$) erau semnificativ statistic mai mari la pacienții din lotul 2 de studiu.

Tratamentul chirurgical al pacienților cu FB a contribuit la reducerea statistic semnificativă a severității simptomelor în ambele loturi de studiu: la 1 lună după tratament au dispărut scorurile > 60 de puncte și au fost constatate scoruri mai mici, preponderent 0-20 de puncte. Totuși, valoarea medie a scorului SNOT-22 ($3,0 \pm 0,5$ puncte și $17,4 \pm 2,7$ puncte; $p < 0,001$) a fost semnificativ statistic mai mică și scorul 0-20 de puncte (96,7% și 76,7%, respectiv; $p < 0,05$) a fost semnificativ statistic mai frecvent la pacienții din lotul 2 de studiu, iar scorul 21-60 de puncte – semnificativ statistic mai frecvent la pacienții din lotul 1 de studiu (23,3% și 3,3%, respectiv; $p < 0,05$).

4. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Fungii sunt din ce în ce mai frecvent implicați în etiologia RSC – pot avea un rol minor, ca parte a unei interacțiuni mai complexe între factori multipli și, vice-versa, pot fi factorul principal în unele forme de RSC. Estimarea corectă a mecanismului fiziopatologic e crucială pentru a stabili dacă sunt necesare modificări în tratamentul RSC și, dacă da, cum trebuie să fie tratate acestea [5, 7, 145].

În ultimele trei decenii, incidența RSF s-a mărit considerabil la nivel mondial, datorită creșterii numărului și diversității fungilor patogeni, implicați în afecțiuni. Creșterea speranței de viață, utilizarea mai largă a tratamentelor endodontice, implementarea în practica medicală a echipamentelor contemporane de diagnosticare și multiplicării condițiilor care favorizează

infecțiile fungice (diabetul zaharat, tratamente farmacologice pe termen lung cu antibiotice, corticosteroizi și imunosupresoare, radioterapia, chimioterapia, afecțiunile cu imunodeficiențe) [3, 9, 10, 68, 128, 193]. Rata generală de prevalență a RSF e de 35,06%, printre pacienții cu RSC – de 30% [190] și printre pacienții cu suspexții clinice de RSF – de 48,68% [192].

Infecțiile fungice rinosinuzale cuprind o varietate de entități nozologice diferite, care sunt clasificate în două categorii principale în baza constatărilor histopatologice: non-invazive (FB și RSFA) și invazive (RSFI acută, RSFI cronică și RSFI granulomatoasă) [9, 19, 177, 178, 185, 195]. Fiecare subtip de RSF are o semnificație biologică, tablou clinic și histopatologie diversă, distinctă de alte forme, e asociată cu caracteristici imagistice unice și un tratament specific, însă pot fi parțial suprapuse [9, 59, 82, 113, 144, 192]. FB e cea mai frecventă RSF non-invazivă, iar mecanismul etiopatogenetic, incidența, prevalența și factorii de risc nu sunt încă pe deplin elucidați și, prin urmare, nu există încă un tratament etiologic [3, 107].

Am considerat foarte actual acest aspect al problemei, de aceea ne-am propus să realizăm un studiu în domeniul respectiv, formulând următorul scop de cercetare: studierea prospectivă comparativă a particularităților microbiologice și histomorfologice și funcționalității epitelului ciliat pseudostratificat nazal in vitro la pacienții cu FB al sinusului maxilar pentru optimizarea protocolului de diagnostic și tratament în corelație cu evaluarea calității vieții.

FB e o RSF cronică non-invazivă și extramucozală, care apare, de obicei, la persoane imunocompetente ca leziune unilaterală [103, 107, 108, 195]. Incidența, prevalența și factorii de risc ai FB încă nu sunt studiați complet [107]. FB e, de obicei, diagnosticat ocazional în timpul tratamentului RSC bacteriene. Afecțiunea a fost identificată la 4-26%, iar conform datelor studiilor recente la circa 0,29-5,4% din toate cazurile de RSC inflamatorii supuse intervenției chirurgicale [7, 15, 16, 115, 124, 193] și la 25,0% din cazurile de RSF [190]. Printre pacienții supuși chirurgiei endoscopice, incidența cumulativă a FB cre semnificativ statistic ($p < 0,001$) de la 2,8% în 1996-2000 la 5,1% în 2001-2005 până la 8,3% în 2006-2010 [193]. Ponderea simultană a pacienților cu FB al sinusului maxilar în secția Chirurgie funcțională, fonoaudiologie și recuperare ORL a IMSP Spitalului Clinic Republican "Timofei Moșneaga" a constituit 0,66%, crescând consecutiv de la 0,07% în anul 2011 până la 1,67% în anul 2015.

Studiul prospectiv comparativ a fost efectuat pe un lot din 60 de pacienți adulți (26,7% bărbați și 73,3% femei) în vârstă de 18-68 de ani cu FB al sinusului maxilar. Lotul general de studiu a fost divizat în 2 subloturi: lotul 1 de studiu (30 de pacienți) tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline și vasoconstrictoare topice) și lotul 2 de studiu (30 de pacienți) tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice, Sinupret extract oral până și după FESS).

La etapa inițială a studiului, loturile de pacienți erau similare în funcție de caracteristicile socio-demografice (sex, studii, mediul de trai, activitatea în câmpul muncii, locul de muncă), factorii de risc ai FB (antecedente ereditare rinosinuzale, antecedente patologice, factorii nocivi profesionali) și istoricul medical (tratament conservator sistemic, tratament conservator local și frecvența complicațiilor rinosinusogene).

Conform datelor literaturii de specialitate, FB se dezvoltă, de obicei, la persoanele de vârstă înaintată (60-70 de ani). Vârsta raportată în unele studii retrospective a fost de 47-64 de ani, variind în limitele 14-91 de ani [112, 115, 118, 125, 128, 193]. În cohorte de pacienți cu FB tratați endoscopic, vârsta era cuprinsă între 19 și 85 de ani (în medie 49,4-64,5 de ani) [12, 18, 73, 85, 103, 107]. În lotul general din studiul nostru, vârsta a fost semnificativ mai mică – $41,3 \pm 1,6$ ani, varia de la 18 până la 68 de ani și era similară în ambele loturi ($42,03 \pm 2,1$ ani în lotul 1 de studiu și $40,57 \pm 2,5$ ani în lotul 2 de studiu; $p > 0,05$).

FB implică, de obicei, un sinus maxilar unilateral – în circa 75-98,2% din cazuri. Mai rar sunt afectate sinusurile sfenoidale (4,0-25,0%), sinusurile etmoidale (2,8-3,4%) și sinusurile frontale (1,1-2,0%) și mult mai rar – sinusurile maxilare bilaterale (1,3-7,6%) sau oricare două sinusuri (0,6-4,6%). Foarte rar a fost descris FB în concha bullosa [12, 15, 16, 66, 105, 193]. În lotul general din studiul menționat, FB a implicat un sinus maxilar în 86,7% (sinusul maxilar drept în 25 - 41,7% de cazuri, sinusul maxilar stâng în 27 - 45,0% de cazuri) și ambele sinusuri în 8 (13,3%) cazuri.

Există o predilecție considerabilă și constantă de sex feminin (de aproximativ 57-76,7%, cu un raport de 1,5-2,8:1) [12, 74, 103, 108, 124, 138] și proveniență din zonele urbane [14], circumstanțe confirmate și de studiul nostru – predomină sexul feminin (2,75:1) și pacienții din mediul urban (1,6:1) [15, 66]. Cu toate acestea, unele studii au constatat mai mulți pacienți cu FB din mediul rural [66, 103, 107]. Motivul pentru predominanța femeilor rămâne inexplicabil. Un motiv posibil e că FB e mai frecvent în populația de vârstă înaintată, iar femeile au o speranță de viață mai mare și sunt mai numeroase în populația cu vârstă înaintată [15, 66, 103].

Diferență semnificativ statistică între loturi a fost relevată pentru tabagism: pacienții din lotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din lotul 2 de studiu, fumau statistic semnificativ mai frecvent (43,3% și 20,0%, respectiv; $p < 0,05$), deși analiza în funcție de sex a constatat frecvențe similare.

Patogeneza FB nu este încă complet elucidată [15, 16, 107, 110, 153, 195]. Au fost sugerate 3 posibile teorii de dezvoltare a FB: aerogenă, odontogenă (iatrogenă) și mixtă. Conform teoriei aerogene, cantități mari de spori de fungi din aer pătrund în sinusuri prin ostiumurile naturale, proliferază și devin patogeni când în sinus se creează un mediu anaerob

[66, 69, 110, 112, 153, 182]. Multe studii sugerează că infecțiile micotice din cavitățile paranasale sunt depistate mai frecvent la pacienții sănătoși, fapt care confirmă existența și persistența unor factori locali (tratamentul endodontic al dinților arcadei maxilare și/sau hipoventilarea sinusurilor, influențată de variațiile anatomice ale sinusurilor paranasale) care favorizează proliferarea, metabolismul și creșterea fungilor în sinus cu dezvoltarea RSF [110, 111].

A fost confirmat că tratamentul endodontic al dinților arcadei maxilare e un factor de risc disponibil pentru dezvoltarea FB al sinusului maxilar [67, 68, 112, 123, 153, 193]. S-a demonstrat că 84-86,7% dintre pacienții care suferă de FB au primit anterior un tratament endodontic pe partea ipsilaterală la dinții maxilarului superior. Într-un studiu de caz-control, riscul de dezvoltare a acestei afecțiuni la pacienții cu tratament endodontic a fost de 14 ori mai mare, iar prevalența tratamentului endodontic în grupul de pacienți a constituit 41-89,2%, comparativ cu pacienții fără astfel de tratament [15, 16, 66, 108, 110, 184]. Printre 102 pacienți cu FB al sinusului maxilar, prezența factorilor odontogeni (extracția dinților, tratament endodontic, periodontită apicală, supraumplerea canalului radicular cu material de obturare, tratament cu implanturi dentare, menținerea rădăcinii dentare sau a dintelui) pe partea afectată (96,1%), indiferent de tip și număr, a fost asociată semnificativ statistic cu FB, comparativ cu partea controlaterală sănătoasă ($p < 0,024$). Doar la 4 (3,9%) dintre pacienți pe scanogramele TC nu a existat patologie odontogenă. Această corelație poate explica prevalența mai mare a FB în sinusul maxilar decât în sinusul sfenoid [184]. Incidența FB printre pacienții cu tratament endodontic în antecedente a constituit 19,5% în 1996-2000, 36,5% în 2001-2005 și 48,7% în 2006-2010, care prezintă o creștere semnificativ statistică ($p < 0,001$) [193]. Însă, teoria odontogenă nu explică apariția FB în sinusurile etmoidale, sfenoidale, frontale sau în sinusurile maxilare ale pacienților care nu au nici un istoric de îngrijire dentară (10,8-50%) [12, 110, 112, 141, 153]. În lotul general de pacienți din studiul nostru, 50,1% dintre pacienți au suportat anterior proceduri stomatologice.

Teoria mixtă combină caracteristicile primelor două, se bazează pe natura omniprezentă a sporilor fungici, care pot fi inhalați în orice moment și sunt prezenți ca saprofiți în sinusuri, dar în anumite condiții favorabile (introducerea accidentală în sinusul maxilar a materialelor de obturare a canalelor radiculare, tulburări de ventilație, corp străin) colonia fungică crește și cauzează sinuzită [110, 111, 141, 153].

Inflamația rinosinuzală generalizată, edemul tisular, exsudatul inflamator și alți factori de risc (obstrucția complexului ostiomeatal sau unele variante anatomice nazale – deviația septului nazal și concha bullosa) modificările anatomice septale sau hipertrofia cornetelor cu obstrucția

ostiumului sinuzal) obstrucționează căile de drenaj și favorizează staza secrețiilor în sinusuri, fapt care creează un mediu anaerob ideal pentru proliferarea ulterioară a fungilor [4, 40, 83, 91, 93, 142, 143]. Printre principalii factorii de risc la pacienții cu FB din ambele loturi ale studiului nostru predominau rinosinuzitele acute sau cronice în antecedente (86,7%), procedurile stomatologice anterioare (50,0%), primul grup de sânge (51,7%), variații anatomice cu blocarea complexului ostiomeatal (68,3%), devierea septului nazal (26,7%) și concha bullosa (10,0%). E important de menționat, că tratament conservator până la internare au administrat toți 100,0% pacienți și GCS de uz topic – 70,0% pacienți din ambele loturi de studiu.

Printre pacienții cu FB, 44,0-66,7% prezintă afecțiuni concomitente: hipertensiune arterială (27,0-33,3%), diabet zaharat (4,0-33,3%), afecțiuni renale (22,2%), alergii și sau astm (9,1-11,1%), maladii pulmonare (5,0%), tumori maligne (4,0%) și altele [74, 75, 76, 105, 153, 193]. În lotul nostru general de studiu, afecțiuni concomitente au prezentat 98,2% pacienți: maladii gastrointestinale (47,3%), stomatologice (43,7%), urogenitale (20,1%), bronhopulmonare (14,5%), cardiovasculare (5,4%), alergologice (1,8%).

FB declanșează, de obicei, un tablou clinic cu simptome nespecifice ale RSC (obstrucție nazală, secreții nazale, dereglări olfactorii și durere facială) sau poate fi chiar asimptomatică (până la 13,2-20,0% dintre pacienți) și depistată incidental, de exemplu, la examenul imagistic al capului. Doar 29% dintre pacienții cu FB sunt diagnosticați în termen de 1 an de la apariția simptomelor [15, 16, 18, 73, 77, 107].

Folosirea criteriilor de diagnostic ale American Rhinosinusitis Task Force a determinat obstrucția nazală cel mai frecvent simptom raportat (81-95%), urmată de congestia facială-presiune (70-85%), secreția nazală (51-83%) și hiposmia (61-69%) [58]. Conform unui studiu de amploare, publicat în 2012, cele mai frecvente simptome la pacienții cu RSC fără polipi nazali sunt obstrucția nazală (93,5%), dereglări olfactive și de gust (75,7%), oboseală dimineața la trezire (69,9%), dureri faciale (69,7%) și secreții nazale (67,8%) [58]. Printre pacienții cu RSF, cele mai frecvente simptome au fost obstrucția nazală (100%), cefaleea (83%), secrețiile nazale (66%), durerile faciale (50%), tulburările olfactive (41%), halitoza (33%), epistaxisul (25%) și febra (16%) [190].

Cele mai frecvente simptome la pacienții cu FB al sinusului maxilar sunt: secreții nazale purulente (15,1-75,0%), obstrucție nazală (31,2-76,9%), dureri faciale (10,9-61,5%), cefalee (10,1-56,5%), cacosmie-hiposmie (20,9-26,7%) și edem palpebral (1,5%) [66, 103, 108, 141, 153, 193]. În lotul general din studiul prezent, pacienții cu FB al sinusului maxilar acuzau: obstrucție nazală (100,0%), dereglări olfactive (100,0%), secreții nazale (96,7%), dureri în

regiunea sinusului maxilar (96,7%), cefalee (73,3%) și edem palpebral (20,0%). Epistaxis, proptoză, simptome neurologice (convulsii, dereglări vizuale, disfonie) nu au fost menționate.

Examinarea endoscopică nazală poate depista modificări nespecifice ale mucoasei: edem și hiperemie a mucoasei procesului uncinat și a peretelui lateral a cornetului mijlociu, asociat cu secreție purulentă din meatul mijlociu (48,2%), hiperemie ușoară a mucoasei complexului ostiomeatal (5,1%). În 55% din cazuri, aspectul endoscopic se prezintă normal [12, 107]. La pacienții din studiul nostru a fost constatată mucoasă nazală palidă sau roz-palidă (18,4%), hiperemiată (80,0%) sau edemațiată (76,7%), hiperemia și/sau hipertrofia cornetului mijlociu (100,0%), hipertrofia apofizei unciforme (50,0%), secreții nazale (100,0%), inclusiv purulente (76,6%), eliminări patologice în meatul nazal inferior (96,7%) și mediu (96,7%).

Modificările TC includ opacitate eterogenă asociate cu microcalcificate discrete sau densități metalice în cavitatea sinuzală implicată fără liză osoasă [15, 16, 107].

Pacienții din lotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din lotul 2 de studiu, prezentau statistic semnificativ mai frecvent hipertrofia apofizei unciforme (63,3% și 36,7%, respectiv; $p < 0,05$), determinată la endoscopia nazală, deși analiza în funcție de localizare nu a constatat diferențe semnificative statistice. Secreții nazale cazeoase (16,7% și 0%, respectiv; $p < 0,05$), determinate la examenul obiectiv (inspecție), au fost constatate statistic semnificativ mai frecvent la pacienții din lotul 2 de studiu.

Deși, sensibilitatea la palpație, în general, era similară în ambele loturi de studiu, sensibilitate la nivelul fosei canine pe dreapta (66,7% și 36,7%, respectiv; $p < 0,05$) au menționat semnificativ statistic mai frecvent pacienții din lotul 1, iar sensibilitate la nivelul fosei canine pe stângă (66,7% și 36,7%, respectiv; $p < 0,05$) – semnificativ statistic mai frecvent pacienții din lotul 2. Acest fapt poate fi explicat prin frecvența mai mare a afectării sinusului maxilar respectiv.

IgE e prezentă în ser cu o concentrație normală de aproximativ 150 ng/ml, o imunoglobulină care provoacă reacții alergice și e produsă, în principal, de structurile limfoide și în submucoasă. IgE mediază reacțiile de hipersensibilitate imediată și are un impact de hipersensibilitate asupra funcției CMC [22, 39]. La circa 30-53% dintre pacienții cu RSC în serul sangvin au fost determinați anticorpi IgE specifici pentru fungi [32, 34]. La pacienții cu FB, IgE specifică e, de obicei, negativă [153], fapt confirmat și la toți pacienții din studiul nostru, la care IgE serică era < 100 UI/ml.

Există mai multe metode obiective și subiective pentru studierea gravității RSC. TC cu calcularea scorului Lund-Mackay, evaluarea endoscopică și calitatea afecțiunilor legate de sănătate determinarea calității vieții cu ajutorul chestionarului SNOT-22 sunt printre cele mai

frecvent utilizate metode [35, 58]. TC (cu sau fără contrast) e examinarea de elecție, deoarece poate furniza informații atât despre caracteristicile și amploarea leziunii, cât și pentru selectarea celei mai bune abordări chirurgicale. TC rinosinuzală reprezintă cea mai informativă metodă imagistică de diagnostic în cazul RSF și, implicit, în cazul formelor localizate, care nu răspund la terapia cu antibiotice, cu toate că diagnosticul specific al RSF necesită o confirmare microscopică. O opacitate sinuzală eterogenă și hiperdensă (82-89%) cu microcalcificate (61,0-83%) sau cu zone de densitate înaltă sugestive pentru calcificate pe scanogramele TC e foarte sugestivă pentru diagnostic. Mucoasa inflamată poate fi hipodensă periferic. De menționat că masele fungice erau mai puțin frecvent depistate pe scanările TC fără contrast (27,8%), comparativ cu scanările TC îmbunătățite prin contrast (82,8%), datorită delimitării FB de structurile adiacente [3, 13, 15, 16, 107, 193].

În cazul examenului prin TC, evocatoare pentru etiologia fungică (dar fără a fi patognomonice) sunt câteva semne sau, mai degrabă, asocierea acestora: prezența unei imagini de „tonalitate metalică“ la nivel intrasinusal, cu aspect de corp străin; existența calcificatelor multiple sau a microcalcificatelor de partea opacității sinuzale; conținut eterogen, unilateral sau, mai rar, la nivelul mai multor sinusuri; lipsa zonelor de osteoliză, scleroza și îngroșarea sau subțierea (31,43-60,0%) și distrucția (3-17%) peretelui osos sinuzal. Ultima e, probabil, cauzată de compresia mecanică îndelungată exercitată de FB la nivelul pereților osoși și nu afectează semnificativ eficiența FESS [3, 14, 66, 75, 103, 105].

Pe imaginile TC, secrețiile sinuzale sunt observate sub forma unei ușoare hipertrofii ale mucoasei. În cazul RSF, sărurile de calciu și magneziu sunt depozitate în zonele de creștere a fungilor și mucinei infectate cu fungi. Aceste conglomerate fungice apar hiperdense pe imaginile TC non-contrast [164]. Cel mai utilizat scor al TC, aplicat pentru RSC, e scala Lund-Mackay – metodă simplă, ușor de aplicat și de reprodus, foarte potrivită pentru validarea rezultatelor în studii clinice mari și cu o gamă de valori ”normale” de la 0 la 5 [36, 44, 48]. Scorul Lund-Mackay facilitează decizia de tratament, corelează bine cu alți marcheri ai gravității RSC (gradul polipilor nazali), cu gradul de extindere a intervenției chirurgicale și rezultatul aceia [36, 44].

Cele mai frecvente modificări la examenul TC a pacienților din studiul nostru au fost opacifierea sinusurilor maxilare pe partea afectată (100,0% în ambele loturi de studiu), blocarea complexului ostiomeatal (63,3% la pacienții din lotul 1 de studiu și 73,3% la pacienții din lotul 2 de studiu; $p > 0,05$) și opacifierea celulelor etmoidale (33,3% la pacienții din lotul 1 de studiu și 40,0% la pacienții din lotul 2 de studiu; $p > 0,05$).

Valoarea medie a scorul Lund-Mackay, determinată imagistic la TC până la tratamentul chirurgical, era similară în ambele loturi de studiu pe dreapta ($2,4 \pm 0,4$ la pacienții din lotul 1 de

studiu și $1,67 \pm 0,4$ la pacienții din lotul 2 de studiu; $p > 0,05$) și statistic semnificativ mai mare pe stânga la pacienții din lotul 2 de studiu ($2,8 \pm 0,5$ și $1,5 \pm 0,4$; $p < 0,05$).

Din motive etice, scanarea prin TC nu poate fi de rutină repetată după operație și, prin urmare, scorul Lund-Mackay nu poate fi utilizat ca măsură a rezultatului și pentru analiza asocierii scorurilor pre- și postoperatorii [36].

În pofida faptului, că până cu puțin timp în urmă, bacteriile au fost considerate responsabile pentru patogeneza RSC, rolul fungilor e acum recunoscut în apariția anumitor forme de RSC. Sporii fungici, prin natura lor omniprezentă, sunt permanent inhalați și depozitați în mucoasa tractului respirator. Cu toate că la indivizii sănătoși, în general, fungii au un comportament de saprofit, la unii pacienți, în anumite condiții, legate în special de imunitatea gazdei, fungii pot induce boli. RSF poate include o mare diversitate de infecții fungice care pot varia în intensitate, fiind uneori chiar letale. Agenții patogeni cel mai frecvent implicați sunt speciile *Aspergillus*, dar multe alte specii de fungi sunt, de asemenea, raportate [3, 5, 9, 12, 26, 190]. Cu toate acestea, influența patogenă a organismelor fungice și coloniilor bacteriene, dar și interacțiunile complexe ale acestora în RSC rămân neclare [191].

Printre mai mulți factori etiologici ai RSC, fungii și bacteriile sunt bine cunoscute pentru rolul esențial în geneza acestei afecțiuni. Pe lângă organismele fungice, infecția bacteriană, de asemenea, e o cauză de formare a biofilmului cu secreția superantigenului și dezvoltarea disbiozei florei bacteriene, mult mai evidentă în probele de RSF [29, 30, 169, 191, 194]. Recent, în funcție de rezultatele histologice, materialul microorganic rinosinuzal a fost divizat în 4 fenotipuri: FB, ball bacterian, ball mixt (format dintr-un amestec de fungi și bacterii) și ball dublu (format separat de ball fungic și ball bacterian). Ball mixt a fost cea mai prevalentă formă în RSC cu o stare imunocompromisă care poate diminua funcția de barieră epitelială [191]. Posibil, RSF invazivă se poate dezvolta din RSF non-invazivă în anumite condiții, cum ar fi ball mixt. A fost descrisă și posibilitatea unui spectru progresiv al afecțiunii se la RSF non-invazivă la RSF invazivă [191, 228].

Biofilme bacteriene au fost constatate la 81,8% pacienți cu RSC pe biopsiile de mucoasă sinuzală, iar preponderent a fost biofilmul *Haemophilus*. Prezența fungilor în biofilmele bacteriene a fost relevată în 63,6% din probe [29]. Diversitatea microbiomului bacterian, determinat în baza probelor obținute prin prelevarea unui frotiu din meatul nazal mediu, diferă la pacienții cu RSF și RS non-fungică. La pacienții cu RSF a fost constatată nu numai absența speciilor gazdă asociate rinosinuzitei de *Corynebacterium* și *Fusobacterium*, dar și o creștere semnificativă a prevalenței (85,7%) și abundenței (51,8%) speciilor de *Haemophilus* în comunitățile fungic-microbiene. Interacțiunea fungică-bacteriană în RSF poate fi antagonică,

sinergică, comensală sau simbiotică și influențează caracteristicile fizice și fiziologice, cum ar fi morfologia reciprocă, comportamentul și supraviețuirea (inclusiv răspuns la agenții antimicrobieni). Dimpotrivă, la pacienții cu RS non-fungică predominau speciile de *Dolosigranulum* și *Streptococcus* [194].

La pacienții cu FB au fost cultivate o diversitate de specii de fungi [7, 12] și infecție bacteriană suprapusă (în 58,5-85,19% din cazuri) [153, 194]. Speciile de *Aspergillus* reprezintă 16,7-45% din culturile confirmate [7, 103] și circa 94,2% la examenul histologic [103]. *Aspergillus fumigatus* e agentul etiologic cel mai frecvent întâlnit în FB, urmat de *Aspergillus flavus* și *Aspergillus niger*. Mai rar sunt depistați *Cephalosporium nidulans*, *Candida albicans*, *Scedosporium apiospermum*, *Mucorales*, *Cladosporium* etc. [3, 16, 66, 107].

În lotul general de pacienți cu FB din studiul nostru, floră bacteriană în secretul nazal a fost depistată la 42 (70,0%) de pacienți: *Staphylococcus aureus* și *Citrobacter Koseri* la câte 4 (6,67%) pacienți, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella oxytoca* la câte 3 (5,0%) pacienți, *Proteus vulgaris* și *Escherichia coli* la câte 2 (3,33%) pacienți, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus hemolytic*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Enterococcus faecalis* și *Staphylococcus aureus metilicilin-rezistant* la câte 1 (1,67%) pacient, alți agenți microbieni la 4 (6,67%) pacienți.

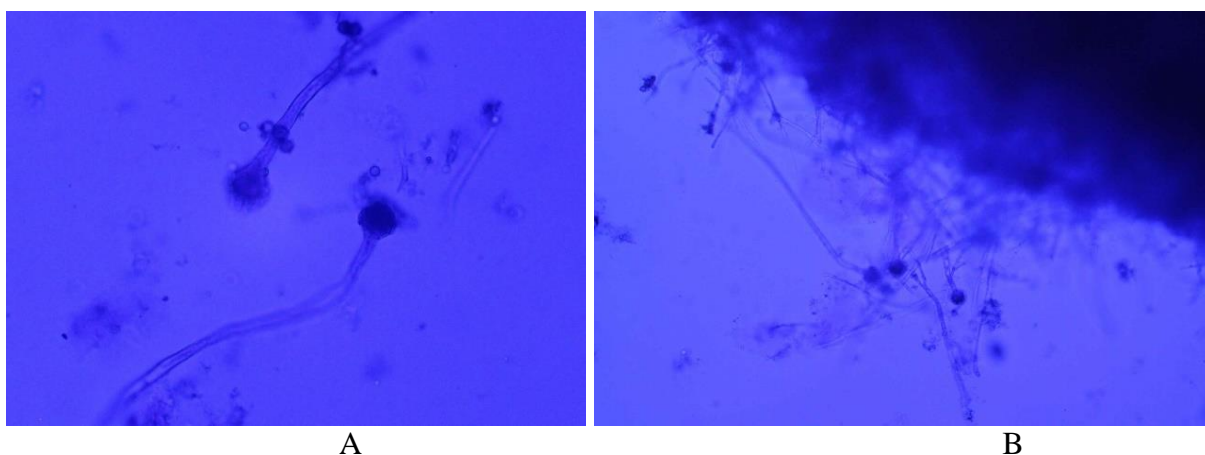
În pofida necesității testelor radiologice, diagnosticul de certitudine se face prin biopsia leziunii și a mucoasei adiacente în cadrul intervenției chirurgicale. Examenul histologic, prin evaluarea prezenței hifelor fungice, fără dovezi de invazie tisulară sau granuloame sau mucină alergică, e esențială pentru diagnosticarea FB [12, 15, 16, 25, 66, 74]. Analiza histologică a specimenelor de biopsie a demonstrat o cantitate mare de hife fungice. *Aspergillus spp.* au fost identificate în 13,1% probe, *Mucor spp.* și *Candida spp.* au fost determinate în câte un caz (0,8%) [12].

Deși examenul histopatologic e considerat ”standardul de aur” în diagnosticarea RSF, rezultatele acestei metode pot fi negative din următoarelor motive: 1) țesutul nu a fost prelevat de la un loc oportun, adică a fost preluat doar din zona adiacentă inflamației; 2) elementele fungice, fiind în cantitate mai mică, nu au fost colorate prin metodele speciale (acid periodic Schiff sau impregnare Grocott-Gomori metenamină de argint, ultima poate distinge și morfologia fungică); 3) elementele fungice rare au fost ratate în timpul procesării histopatologice cu formalină/ceară; 4) variabilitatea interobservatorilor. Din aceste considerente, prelevarea și prelucrarea corectă a eșantionului de țesut e foarte importantă, iar diagnosticul nu trebuie să se bazeze doar pe o singură metodă. Examenul histopatologic e important în clasificarea RSF, însă poate avea o

receptivitate redusă. Prin urmare, microscopia directă, cultura fungică și reacția de polimerizare în lanț trebuie utilizate împreună cu examenul histopatologic, în special în cazurile dificile din punct de vedere al diagnosticului [192].

Cultura fungică e utilă pentru identificarea speciilor fungice, dar eșecul creșterii fungilor pe mediile de cultură e cunoscut, rata de pozitivitate variind între 23% și 55,6% [12, 15, 16, 25, 73, 153]. Problema în cauză e, probabil, determinată de viabilitatea slabă a elementelor fungice din FB [153]. Mai multe studii au constatat o sensibilitate scăzută a culturilor fungice, cu doar 16,7-34,6% probe pozitive, printre care a fost demonstrată creerea coloniilor de *Aspergillus fumigatus* în 15,2-93,0% cazuri [12, 16, 73, 103, 108, 153], de *Alternaria spp.* – în 2,5% cazuri [12], de *Penicillium spp.* – în 0,8-10,7% cazuri [12, 108], de *Bipolaris spp.* și *Paecilomyces variotii* – în câte 0,8% cazuri [12]. Două sau mai multe tipuri de fungi au fost identificate în circa 20% din culturile pozitive [25]. În studiul nostru, pe mediile de cultură agenți micotici au fost depistați la 37 (61,7%) de pacienți, inclusiv câte 2 agenți micotici în 3 (5,0%) cazuri. Cei mai frecvenți agenți micotici au fost *Aspergillus fumigatus* – la 11 (18,3%) pacienți și *Aspergillus flavus* – la 8 (13,3%) pacienți. *Candida albicans* și *Penicilium* au fost determinate la câte 5 (8,3%) pacienți, *Aspergillus niger* și *Aspergillus nidulans* – la câte 2 (6,7%) pacienți, *Mycete* – la 1 (3,3%) pacient și alți agenți micotici – la 3 (10,0%) pacienți (figura 24).

Nu au fost constatate diferențe semnificative statistic în funcție de lotul de studiu privind depistarea florei bacteriene (80,0% la pacienții din lotul 1 de studiu și 60,0% la pacienții din lotul 2 de studiu; $p > 0,05$) și agenților micotici în secretul nazal (63,3% la pacienții din lotul 1 de studiu și 60,0% la pacienții din lotul 2 de studiu; $p > 0,05$), rezultatul pozitiv al examenului micologic direct (50,0% la pacienții din lotul 1 de studiu și 60,0% la pacienții din lotul 2 de



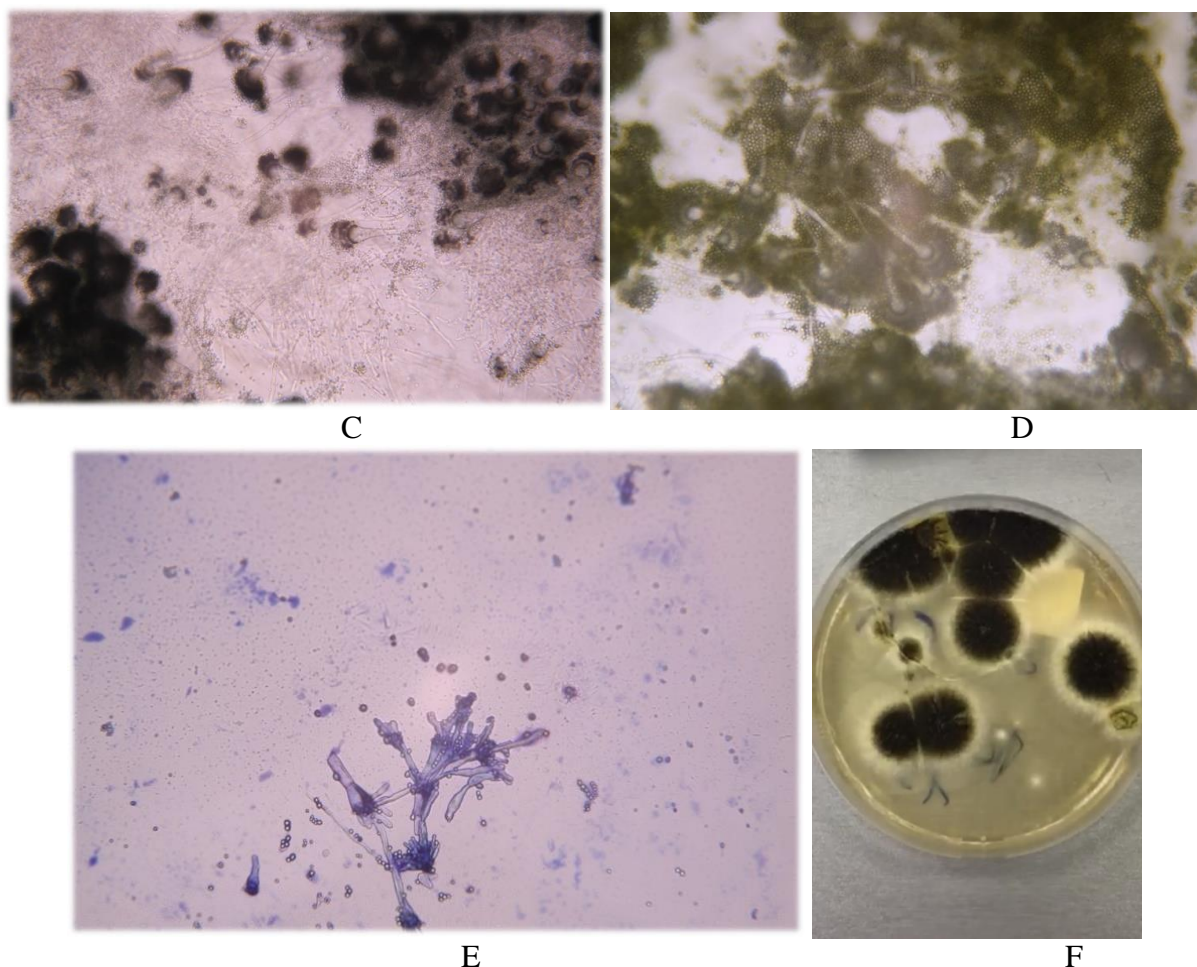


Figura 24. Hife fungice: **A, B** – *Aspergillus fumigatus*, **C, D** – *Aspergillus niger*, **E** – *Penicillium spp.*, **F** - *Aspergillus niger*

studiu; $p > 0,05$) și al examenului histomorfologic (66,7% la pacienții din lotul 1 de studiu și 66,7% la pacienții din lotul 2 de studiu; $p > 0,05$).

Examenul micologic are un rezultat pozitiv în 62-94% din cazuri, cu o sensibilitate bună și comparabilă cu examenul histopatologic (93,6%) [3, 107]. Reacția de polimerizare în lanț e metoda cea mai sensibilă și mai certă pentru depistarea ADN-ului fungic (rezultat pozitiv în 85,4-92,5% din cazuri), comparativ cu metoda de cultură convențională (rezultat pozitiv în 53,7% din cazuri) [20, 183]. Reacția de transcripție inversă în lanț a polimerazei are avantajul suplimentar de a fi abilă pentru a depista o infecție mixtă (bacterii, virusuri, paraziți și fungi) într-un singur specimen clinic [183]. Culturile micologice au rate de depistare a fungilor care variază foarte mult – de la 6% la 93%, au performanțe slabe de diagnostic, sunt mai puțin certe, mai puțin sensibile și mai puțin importante pentru diagnosticul FB, din cauza cazurilor fals- pozitive prin contaminare accidentală sau identificarea sporilor omniprezenți [3, 20, 66, 107].

Chirurgia endoscopică (antrostomia cu ablația FB) e ”standardul de aur” în tratamentul FB al sinusului afectat, un tratament sigur și eficient pentru FB a sinusurilor paranazale [12, 16, 66,

107, 108, 153, 249, 254]. Toți pacienții cu FB al sinusului maxilar din studiul prezent au fost tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline și vasoconstrictoare topice). Toți pacienții au fost supuși tratamentului prin antrostomie cu ablația FB, combinată cu alte metode chirurgicale (etmoidotomie, rezecția submucoasă de cornete nazale și septoplastie).

Toaleta nazală (irigație nazală, lavaj nazal, dușuri nazale sau spălare nazală) cu cel puțin 200 ml de soluție salină (normotonică sau hipertonică) pe o parte e o metodă adjuvantă în tratarea afecțiunilor rinosinuzale și stării postoperatorii în chirurgia rinosinuzală. Ultimele studii randomizate continuă să demonstreze rolul benefic al lavajelor nazale, care, prin hidratarea membranelor, îndepărtarea mucusului în exces, reducerea drenajului postnazal, eliminarea bacteriilor, microbilor și excitanților ce provoacă alergii, reduce inflamația mucoasei nazale, crește CMC, ameliorează simptomele și îmbunătățe calitatea vieții pacienților [12, 34, 154, 167, 173, 238, 245].

Pacienții din lotul 2 din studiul menționat au folosit suplimentar Sinupret extract oral 2 săptămâni până FESS și 2 săptămâni după FESS. Fitoterapia e una dintre direcțiile cele mai eficiente care se axează pe implementarea substanțelor active naturale în tratament. Multitudinea dovezilor științifice sugerează că medicina pe bază de plante e necesară ca tratament adjuvant în RS. Metoda e eficientă în reducerea simptomelor RSA și RSC la copii și populația adultă in vivo, mărește FBC a celulelor epiteliale bronșice umane, demonstrând un nivel sporit de siguranță și tolerabilitate. Literatura de specialitate actuală sugerează că fitoterapia e o formă eficientă și sigură de tratament auxiliar pentru RS, în special, medicamentele pe bază de plante realizate cu tehnica phytoneering (fito-engineering) s-au dovedit a fi eficiente în RSA [86, 168].

Preparatul Sinupret conține substanțe active sub formă de pulbere din 5 plante (rădăcină de gențiană - *Gentiana lutea* L., flori de primula - *Primula veris* L., iarbă de măcriș - *Rumex crispus* L., flori de soc - *Sambucus nigra* L., ierburi de verbenă - *Verbena officinalis* L.), e disponibil sub formă de pastile sau soluție, are o acțiune complexă (mucolitic, bronhodilatator, antiinflamator, antiviral, antibacterian, secretolitic și imunostimulator), un nivel minim de efecte adverse și e eficient pentru tratamentul RS [131, 168, 170, 171, 187, 188].

Sinupretul e utilizat pe scară largă în Europa timp de peste 70 de ani în tratamentul bolilor căilor respiratorii, asociate cu CMC inadecvat - ca agent mucoactiv pentru RSA sau RSC – și e un protector excelent de siguranță și eficacitate [96, 136, 137]. Sinupret e un adjuvant important care oferă o ameliorare mai rapidă și relevantă clinic a simptomelor, constatările imagistice și ultrasonografice și îmbunătățe calitatea vieții, ameliorând astfel rezultatele tratamentului farmaceutic în RSA, RSC, inclusiv, în infecțiile virale respiratorii la copii și la adulți [86, 87, 89, 97, 98, 136].

Studiile realizate au demonstrat un nivel sporit de siguranță și un nivel neînsemnat de toxicitate a preparatelor Sinupret, iar administrarea suplimentară a preparatului la tratamentul de bază îmbunătățește rata de răspuns global și calitatea răspunsului și reduce timpul necesar pentru un tratament de succes [87, 88, 136, 168].

Evoluția pacienților cu RSF, în general, și cu FB al sinusului maxilar, în particular, s-a îmbunătățit foarte mult cu avansarea în tehnologia medicală și chirurgicală. Noii agenți antifungici și alte remedii au contribuit imens la rezultate mai bune prin eficacitate evidentă și minimizarea efectelor secundare toxice ale medicamentelor tradiționale [84, 164].

Tratamentul chirurgical a pacienților cu FB e, cel mai frecvent, un tratament complet: mucoasa din sinusul implicat revine la normal (86%) și doar la un număr mic de pacienți s-au depistat semne de inflamație sau edem, cu rate scăzute de complicații postoperatorii rinosinusogene sau de recurență a afecțiunii (0-7,0%), iar calitatea vieții se îmbunătățește cu peste 80% [12, 66, 74, 108, 153, 193]. În studiul nostru, pacienții au fost externați a doua zi după operație, nu au prezentat complicații perioperatorii rinosinusogene sau recurența afecțiunii, iar calitatea vieții percepută de pacient s-a îmbunătățit semnificativ.

Pentru studiul gradului de gravitate al RSC și eficienței tratamentului chirurgical endoscopic au fost utilizate o serie de metode obiective și subiective: examenului histomorfologic, scanarea prin TC cu utilizarea scorului Lund-Mackay, evaluările endoscopice cu utilizarea scorului Lund-Kennedy și indici pentru determinarea calității vieții – SNOT-20 și SNOT-22. Îmbunătățirea postoperatorie corelează semnificativ cu o ameliorare a calității vieții după intervenția chirurgicală endoscopică sinuzală [35, 58].

Celulele epiteliale protejează căile respiratorii superioare și inferioare direct prin CMC. Partea apicală a celulelor ciliate e acoperită de cili (de la 50 până la 200-300 de cili per celulă în funcție de vârstă și de poziția în tractului respirator) ale căror apexuri se află în stratul periciliar. În cazul determinării prin intermediul aparatului video digital de mare viteză, FBC pentru persoanele sănătoase, factor determinant în rata de transport mucociliar, e între 10 și 20 Hz (800-1000 de lovituri pe minut) la temperatura normală a corpului [1, 19, 23]. FBC variază în funcție de vârstă: 10.0-18.1 Hz la vârsta de până la 18 ani și 7,7-15,5 Hz la vârsta de 19 ani și pe [172].

Viteza de transport mucociliară e considerată un indice important al funcției CMC al tractului respirator superior, fiind un mecanism important de protecție al epiteliului ciliat al căilor respiratorii. Motivele posibile pentru deprecierea CMC la pacienții cu RSC sunt 1) reducerea FBC, 2) modificările proprietăților flexibilității ale secrețiilor căilor respiratorii și/sau 3) afectarea mecanică a cuplării mucociliare [19, 49, 132, 133, 135, 146, 166, 186]. A fost demonstrat că *Pseudomonas aeruginosa* și *Haemophilus influenzae* secretă un factor care reduce

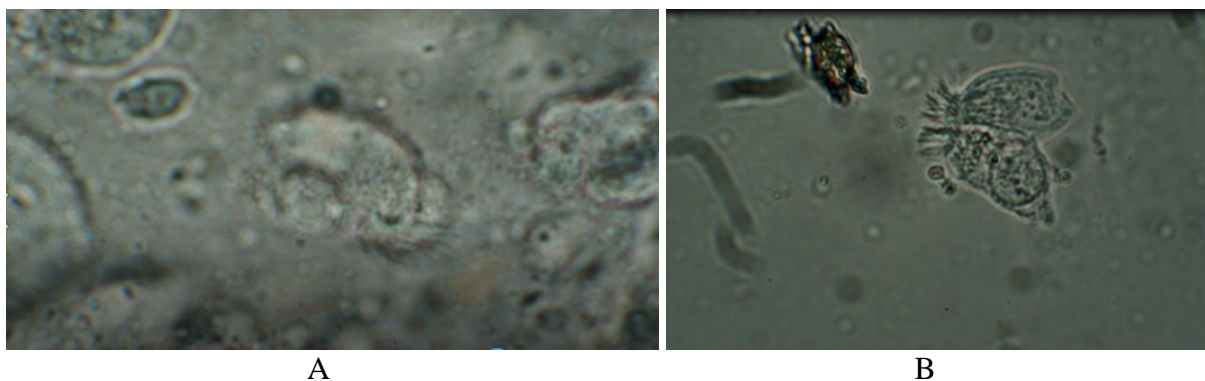
viteza mișcărilor ciliare, dezorganizează mișcările ciliare și, în unele cazuri, cauzează ciliostază. Mai multe proteaze secretate de *Pseudomonas aeruginosa* inhibă activitatea ciliară și lezează ultrastructura ciliară cu ajutorul unei citotoxine [43, 57].

Evaluarea CMC la pacienții tratați medicamentos și/sau chirurgical cu RSC permite de a înțelege funcția ciliară și rolul acesteia în patogeneză RSC [35]. Funcția ciliară joacă un rol important în clearance-ul sinusurilor și prevenirea inflamației cronice. Studiile recente sugerează că dereglările imune și factorii care afectează mucusul nazal pot fi mai importante în fiziopatologia FB, decât variațiile anatomice nazale cu obstrucția complexului ostiomeatal. Manifestările care au loc la nivelul epiteliului rinosinuzal, inclusiv imunitatea non-specifică și specifică, permit de a înțelege mecanismele fiziopatologice ale RSC și sunt potențiale ținte terapeutice [35, 117].

Există mai multe metode pentru a studia frecvența și modelul mișcărilor ciliare ex vivo (tehnica video-endoscopică, microscopia video, rinoscintigrafia) [35, 161]. În studiul nostru, analiza FBC a fost efectuată prin cea mai sigură metodă - evaluarea înregistrărilor de microscopie optică a fragmentelor epiteliale ciliate, cu imagini video de mare viteză (figura 25).

Evaluarea la spitalizare a constatat o valoare medie a FBC, determinată in vitro, semnificativ statistic mai mare în lotul 2 de studiu ($4,07 \pm 0,3$ Hz și $1,5 \pm 0,2$ Hz; $p < 0,001$), deși pacienții din ambele loturi de studiu erau similari în funcție de divizarea în grupuri (0 Hz, 1-5 Hz și 5-10 Hz). Acest fapt poate fi explicat prin administrarea preparatului Sinupret timp de 2 săptămâni până la intervenția chirurgicală cu creșterea FBC.

Diferențe semnificative statistic au fost relevate la evaluarea FBC, determinată in vitro, după o lună post-tratament: FBC de 1-5 Hz era semnificativ statistic mai mare la pacienții din lotul 1 de studiu (26,7% și 3,3%, respectiv; $p < 0,01$), iar valoarea medie a FBC ($12,07 \pm 0,3$ Hz și $6,87 \pm 0,3$ Hz; $p < 0,001$) și FBC > 5 Hz (96,7% și 73,3%, respectiv; $p < 0,01$) erau semnificativ statistic mai mari la pacienții din lotul 2 de studiu.



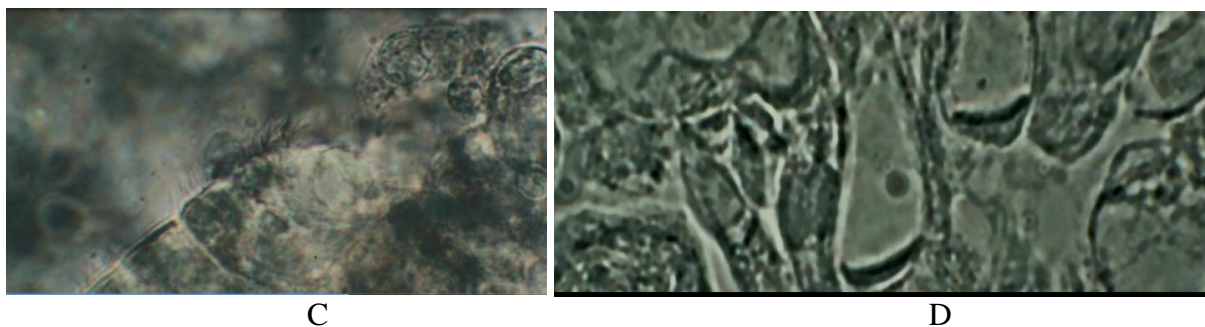


Figura 25. **A, B – microscopie optică în contrast de fază a celulelor epitelului mucociliar nazal, în fază activă de mișcare (x40); C – microscopie optică în contrast de fază a epitelului mucociliar nazal, în fază activă de mișcare (x40); D – microscopie optică în contrast de fază a celulelor caliciforme ale epitelului nazal (x40)**

La pacienții din lotul 2 de studiu după tratament, examinarea videomicroscopică a epitelului mucociliar a evidențiat restabilirea completă a integrității epitelului și a activității depline ale acestuia, conform pattern-ului fiziologic corespunzător. În cazul lotului 1 de studiu, pattern-ul activ prezenta alterarea vitezei mișcărilor ciliare și fazelor mobile ale cililor celulari, comparativ cu lotul 2.

Îmbunătățirea CMC reprezintă o strategie terapeutică importantă pentru pacienții cu afecțiune sinuzală și ca măsura preventivă în rândul persoanelor predispuse la dezvoltarea infecțiilor recurente (prin reducerea la minimum a acumulării particulelor inhalate, inclusiv alergeni, poluanți și resturi de țesut) [96, 243]. Pe lângă terapiile convenționale, 40% dintre pacienții cu RS utilizează terapii complementare și alternative cu preparate din plante medicinale. Mai multe studii experimentale au constatat că preparatul Sinupret are efecte directe asupra epitelului respirator: stimulează FBC, promovează secreția transepitelială a cloridei (Cl⁻) in vitro și in vivo și stimulează hidratarea lichidului superficial al epitelului căilor respiratorii, reduce atrofia epitelu ciliat nazal, promovând astfel CMC [96, 99, 100, 134, 168].

Treizeci și doi de pacienți cu RSC severă au fost evaluați histopatologic și testați prin microscopie electronică pentru anomalii ciliare și epiteliale. Celulele ciliate au fost depistate la 72% pacienți, iar la 28% pacienți nu au fost identificați cili. Zone de epitelu cu cili normali au fost constatate la doar 19% dintre pacienți, adesea în zonele invaginării mucoasei. La 11 pacienți, în restul suprafețelor epiteliale a fost depistată metaplazie scuamoasă. Un număr variabil de cili în 87% de cazuri prezintă defecte ultrastructurale: absența, reducerea numărului sau scurtarea brațelor de dineină (externe și/sau interne), translocarea microtubulilor centrali și periferici, absența sau defecte ale spițelor radiale. La toți pacienții s-au determinat pierderi variabile de celule diferențiate ale epitelului, de la epitelu denudat până la hiperplazia celulelor bazale, frecvent asociate cu metaplazie scuamoasă, secundară bolilor rinosinuzale cronice. Lamina propria era semnificativ edemațiată (38,0%) cu capilare dilatate (12,0%), un număr relativ mare de limfocite și celule plasmatică (25%) și hiperplazia glandelor seromucoase (19%) [43, 101].

Infiltrarea celulelor plasmatică, limfocitelor și/sau mastocitelor în materialul histomorfologic prelevat din sinusul maxilar afectat a fost semnificativ crescută, comparativ cu partea controlaterală, însă alte celule inflamatorii erau mai puține și nu relevă diferență statistică [85, 107, 152]. În plus, anumiți indici histopatologici ai infiltrării mucoasei sinuzale în RSC (celule goblet, îngroșarea stratului subepitelial, mastocite și eozinofile) sunt predictivi pentru răspunsul favorabil la FESS și previzibili pentru persistența anumitor simptome minore sau majore pentru ani de zile după operație [52].

În lotul general de pacienți cu FB din studiul nostru au fost determinate următoarele modificări histopatologice: dereglarea integrității epitelului mucociliar (68,3%), inclusiv intumescență fibrinoidă (33,3%), hiperplazie epitelială (30,8%), atrofia epitelială (35,9%), degenerescență mucoidă a epitelului mucociliar (40,0%), eroziunea epitelului mucociliar (36,7%), modificări polipoase ale mucoasei (18,3%), ulcerării ale epitelului mucociliar cu infiltrarea lamei proprii (15,0%), metaplazia scuamo-celulară a epitelului mucociliar (15,0%), modificări ale glandelor alveolare (88,3%), metaplazia epitelului glandelor alveolare (18,3%), modificări ale vaselor sangvine (91,7%), modificări ale celulelor caliciforme (93,3%). Epiteliul mucociliar, lamina proprie, submucoasa și spațiul periglandular erau infiltrate cu limfocite, eozinofile, neutrofile, mastocite, mastocite în faza de degranulare, plasmocite.

Examenul histopatologic al materialului biologic înlăturat intraoperator demonstrează evoluția cronică a unui proces inflamator de durată cu formarea de polipi. În 71% cazuri majoritatea masei tisulare prezintă țesut fibros dens bogat în vase sangvine de diferit calibru, dar majoritatea cu lumen neregulat și pereți îngroșați (figura 26 A, B).

Însăși mucoasa suferă modificări hiperplazice și distrofice. Epiteliul mucoasei doar în unele cazuri rămânea relativ păstrat (figura 27 A), la majoritatea pacienților structura pituitarei era atrofiată, constituită doar din 1-2 rânduri de celule în stare de metaplazie scuamo-celulară (figura 27 B), pe alocuri hiperplaziat și la fel cu metaplazie scuamo-celulară (figura 27 C).

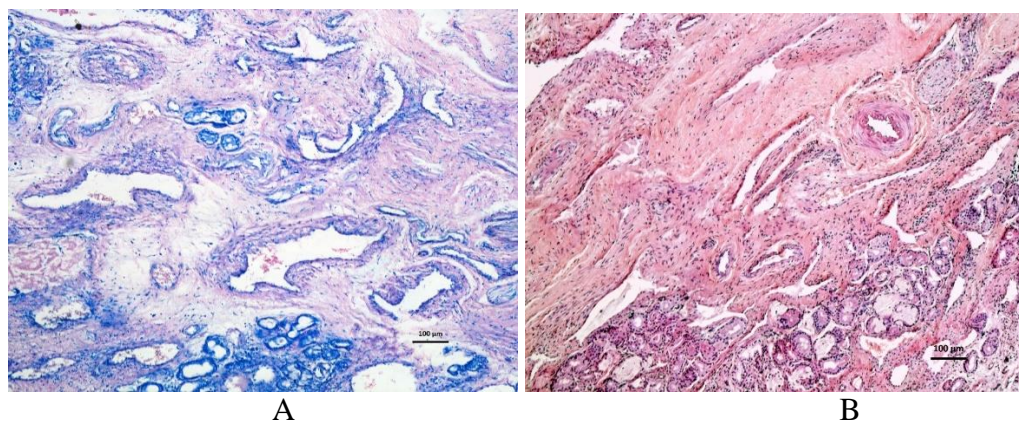


Figura 26. A, B – fragment tisular al mucoasei sinusului maxilar prelevat intraoperator. Colorație hematoxin-eozină x10

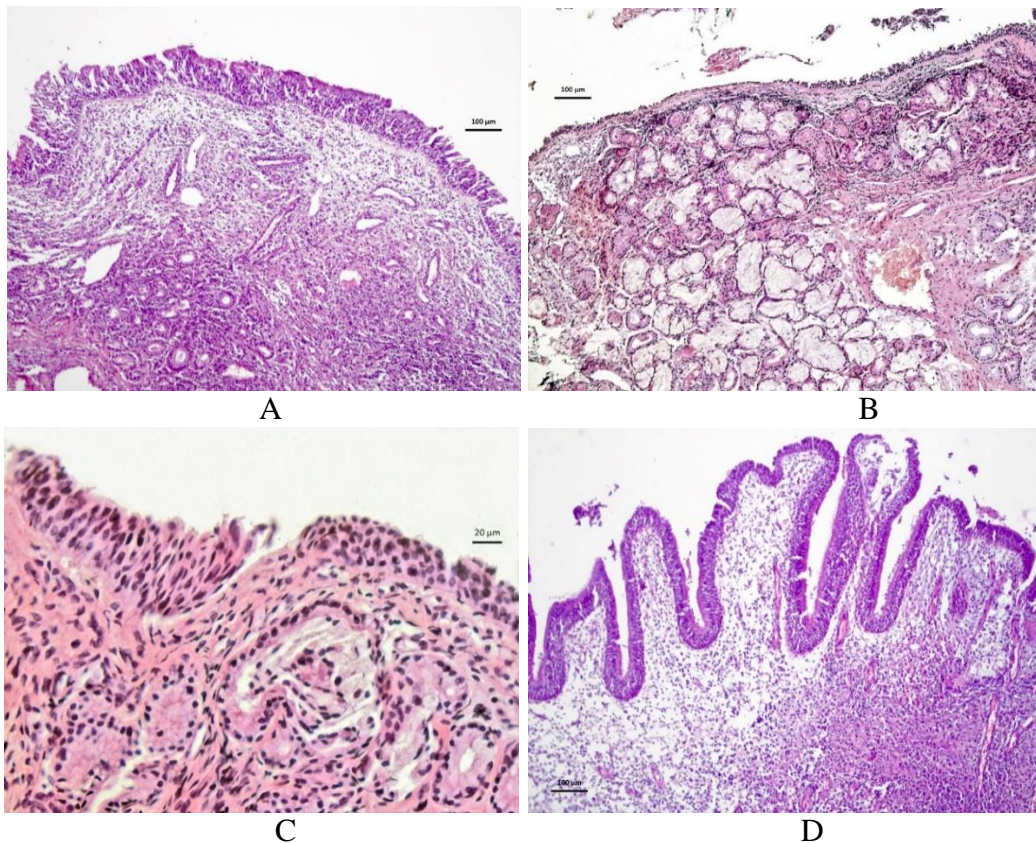


Figura 27. Fragmente tisulare ale mucoasei sinusului maxilar prelevate intraoperator. Colorație hematoxin-eozină. A – microfotograma x10; B – microfotograma x10; C – microfotograma x20; D –microfotograma x10
 Concomitent s-au determinat porțiuni ale pitiutarei sinuzale cu hiperplazie epitelială exofitic cu aspect pseudo-papilomatoase (figura 27 D). Toate modificările epiteliale erau însoțite de îngroșarea membranei bazale. La nivelul corionului mucoasei rinosinuzale s-au identificat modificări hiperplazice cu proliferarea vaselor sangvine și a celulelor conjunctive – țesut de granulație (figura 28), infiltrat difuz cu limfocite, plasmocite și macrofage.

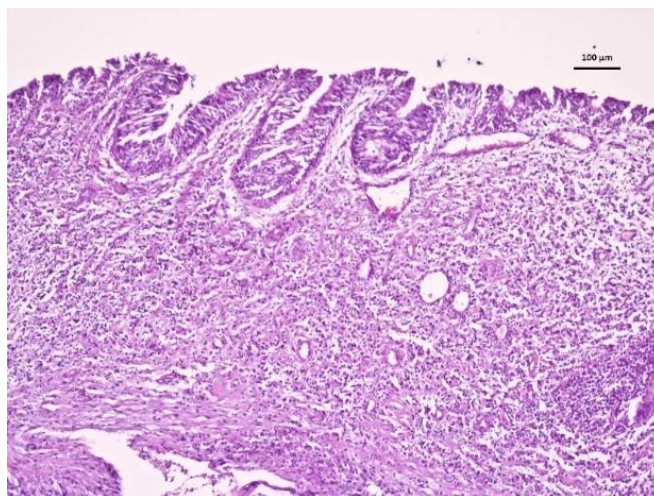


Figura 28. Fragment tisular al mucoasei sinusului maxilar prelevat intraoperator. Colorație hematoxin-eozină 10x

Deseori infiltratele limfo-plasmocitare erau bogate în granulocite, eozinofile și mastocite (figura 29 A); majoritatea mastocitelor se aflau în stare de degranulare (figura 29 B). În unele cazuri matricea amorfă a corionului era supusă edemului (mai pronunțat perivascular) și degenerescenței mucoide (figura 30). Modificări hiperplazice suferă și glandele mucoasei, de rând cu proliferarea porțiunilor secretorii atât a celor mucoase cât și a celor proteice, unele din ele apar dilatate chistic cu retenția secretului și atrofia epitelului secretor (figura 27 B).

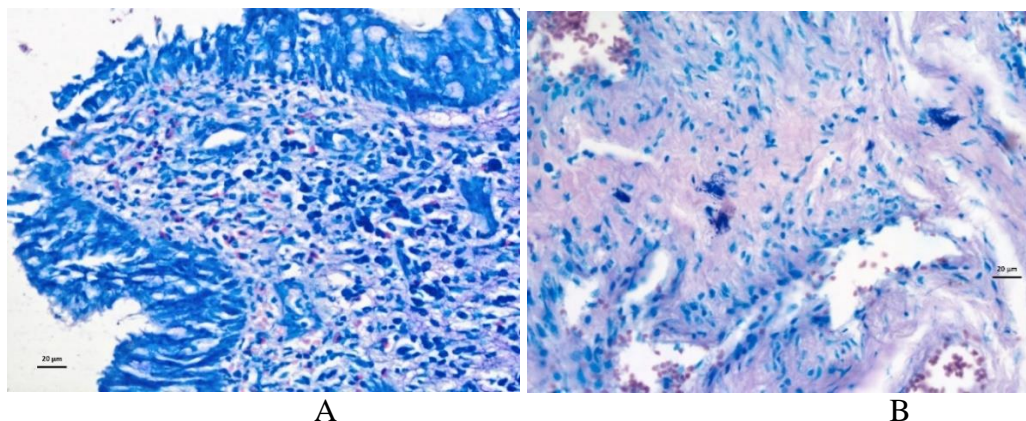


Figura 29. Fragmente tisulare ale mucoasei sinusului maxilar prelevate intraoperator. Colorație azur-eozină. A, B – microfotograme

Analiza microscopică a materialului colectat intraoperator de la pacienții care au fost supuși tratamentului cu Sinupret timp de 14 zile preoperator a demonstrat că mucoasa sinuzală în linii generale păstrează toate manifestările caracteristice inflamației cronice cu polipoză și modificări hiperplazice și distrofice. În majoritatea cazurilor (83,3%) în piesele histologice se conținea baza polipului format din țesut fibros – în unele cazuri prematur (figura 31 A) și bogat în celule, în altele – mai matur, cu fascicule groase de fibre de colagen și celularitate scăzută, dar

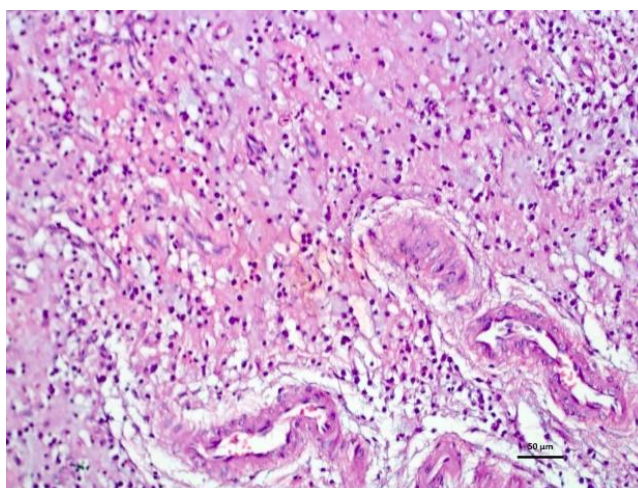


Figura 30. Fragment tisular al mucoasei sinusului maxilar prelevat intraoperator. Colorație hematoxin-eozină x50.

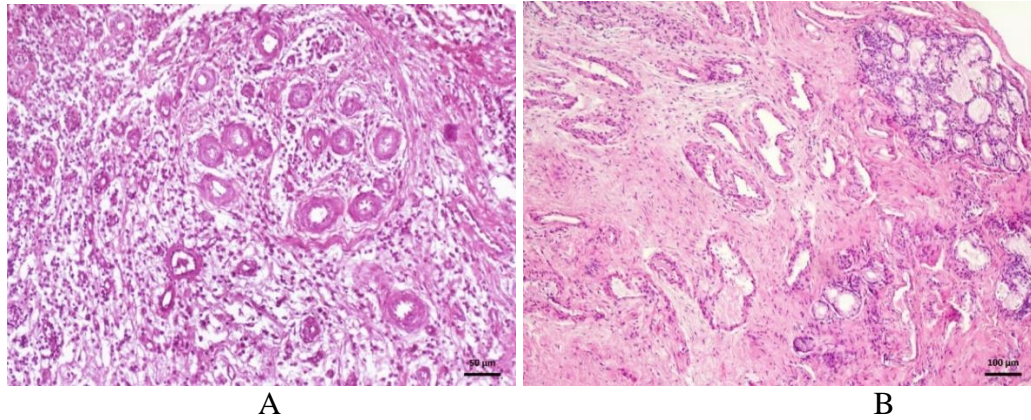
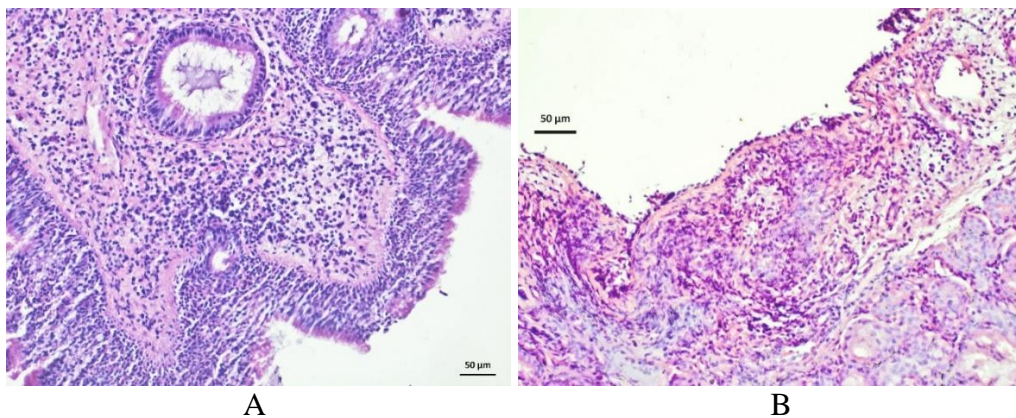


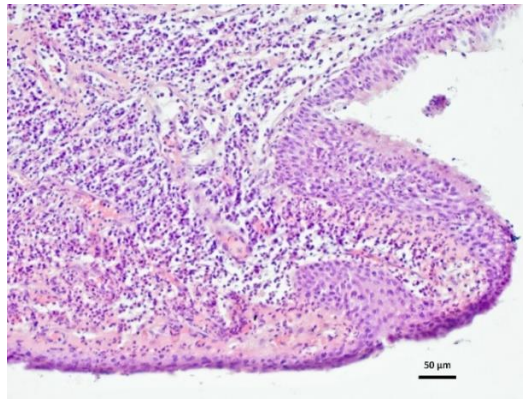
Figura 31. **Fragmente tisulare ale mucoasei sinusului maxilar prelevate intraoperator. Colorație hematoxilín-eozină. A – microfotograma x50; B – microfotograma x10**

toate bogate în vase sangvine de diferit calíbru, cu lumen neregulat și, de regulă, cu pereți îngroșați (figura 31 B).

În toate cazurile studiate mucoasa sinusului rămâne hipertrofiată în urma hiperplaziei atât a epitelíului cât și a țesutului fibros a corionului. Frecvent, în unul și același caz, porțiuni ale epitelíului mucoasei cu manifestări hiperplazice (figura 32 A) sunt succedate de zone cu epitelíu atrofiat (figura 32 B), cu eroziuni sau metaplazie scuamo-celulară (figura 32 C).

În toate cazurile membrana bazală a epitelíului era îngroșată. Hiperplazia epitelíului mucoasei în 33% cazuri din această grupă de pacienți era însoțită de creștere endofită cu formare de cripte adânci și ramificate asemănătoare unor glande – structuri cunoscute ca ”papílom invertat” sau ”papílom Schneiderian”. Epitelíul acestor cripte păstrează aspectul celui de tip respirator, însă, de regulă, foarte bogat în celule caliciforme (figura 33).





C

Figura 32. Fragmente tisulare ale mucoasei sinusului maxilar prelevate intraoperator. Colorație hematoxilin-eozină. Microfotograme x50

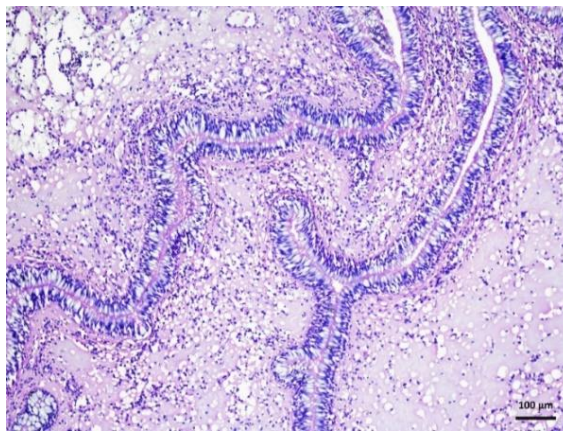
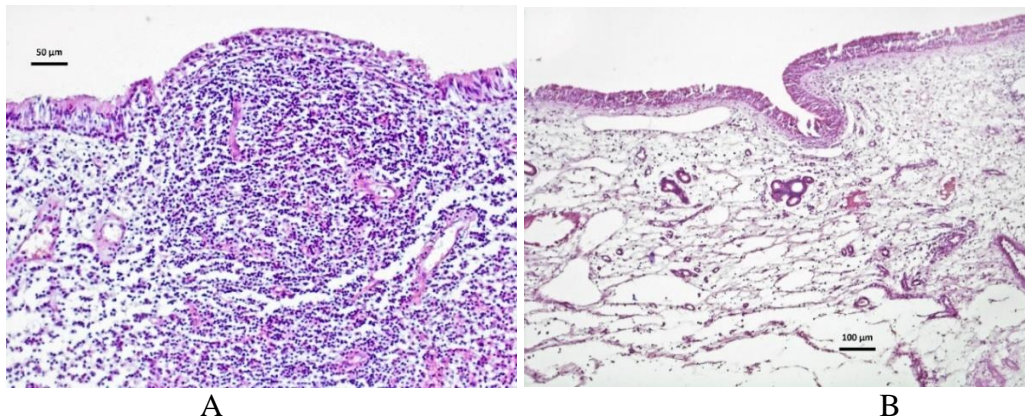


Figura 33. Fragment tisular al mucoasei sinusului maxilar prelevat intraoperator. Colorație hematoxilin-eozină x10

Corionul hipertrofiat al mucoasei nazale în majoritatea cazurilor era difuz infiltrat cu limfocite și plasmocite (figura 34 A), edemațiat (figura 34 B) sau supus degenerescenței mucoide (figura 33). În 72,2% cazuri a acestei grupe, de rând cu hiperplazia epitelială și fibroza vasculară, am stabilit și o hiperplazie glandulară cu multiplicarea porțiunilor secretorii (figura 35 A) și frecvent, cu formarea de dilatări chistice a glandelor însoțite de atrofia epiteliului secretor



A

B

Figura 34. Fragmente tisulare ale mucoasei sinusului maxilar prelevate intraoperator. Colorație hematoxilin-eozină. Microfotograme x10

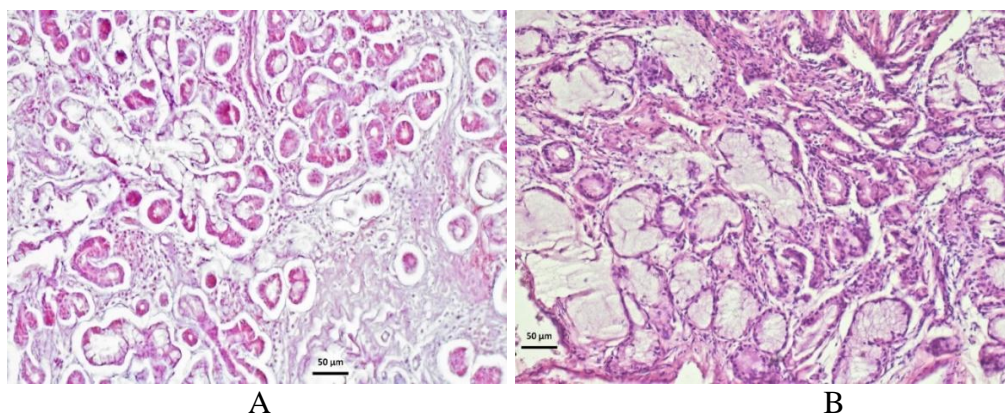


Figura 35. Fragmente tisulare al mucoasei sinusului maxilar prelevate intraoperator. Colorație hematoxin-eozină. Microfotograme x50

(figura 35 B). În corionul mucoasei în majoritatea cazurilor se păstrează infiltratele limfoplasmocitare difuze (figura 32 B, figura 34 A), doar în unele formează structuri pseudonodulare și numai în 2 cazuri cu formarea de noduli veritabili cu centri germinativi (figura 36). Comparativ cu speciamele colectate de la pacienții din grupa de control (fără premedicație cu Sinupret), infiltratele limfo-plasmocitare sunt mai puțin pronunțate în jumătatea cazurilor, prezentând granulocite, eozinofile și bazofile tisulare (figura 37).

În trei cazuri din cele șaiszeci examinate au fost depistate subepitelial, colonii de *Actinomyces*, care sunt bacterii Gram pozitive, anaerobe, anterior grupate în categoria fungilor datorită proprietăților structurale similare acestora. În cazul acestor pacienți nu a fost depistată floră micotică în sinusul maxilar, ceea ce a deschis o serie de întrebări, luând în considerație absența informației în literatura de specialitate referitor la influența sau posibilitatea ca *Actinomyces* să intre în categoria factorilor etiologici ai FB sinusului maxilar. Luând în considerație depistarea unui număr redus de pacienți nu putem considera statistic semnificativ (figura 38).

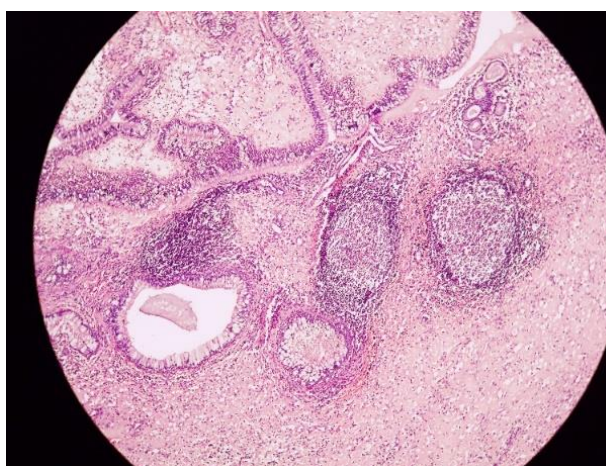


Figura 36. Fragment tisular al mucoasei sinusului maxilar prelevat intraoperator. Colorație hematoxin-eozină x10

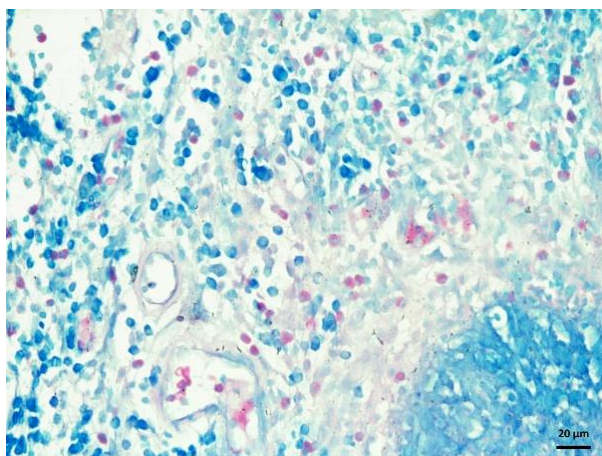


Figura 37. Fragment tisular al mucoasei sinusului maxilar prelevat intraoperator. Colorație hematoxin-eozină x20

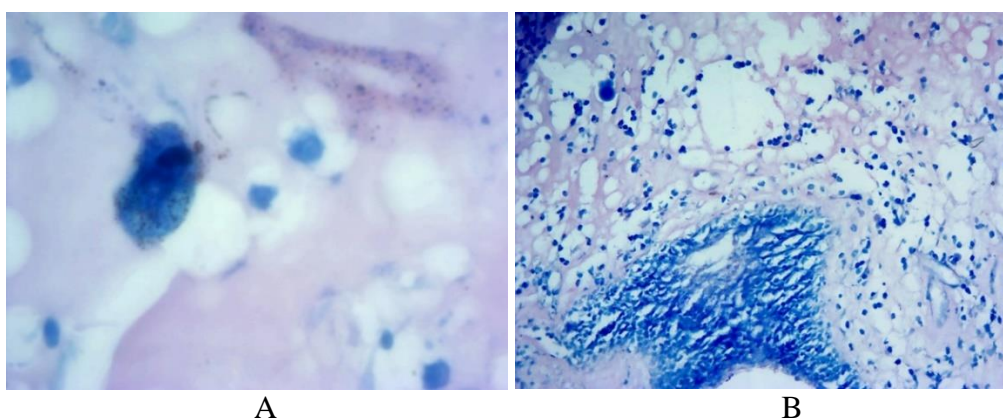


Figura 38. Fragment tisular al mucoasei sinusului maxilar prelevat intraoperator. *Actinomyces*, colonii înconjurate de neutrofile polimorfonucleate, scleroza interstițială în asociere cu mixomatoza stromală, coloniile formează formațiuni granulomatoase sulfurice. Colorație azur-eozină. A – microfotograma x20; B – microfotograma x10

Examenul histopatologic nu a evidențiat diferențe semnificative statistic în ambele loturi din studiul nostru cu excepția hiperplaziei epiteliului mucociliar (60,0% și 26,7%, respectiv; $p < 0,05$) și degenerescenței mucoide în arii extinse (40,0% și 13,3%, respectiv; $p < 0,05$), constatate semnificativ statistic mai frecvent la pacienții din lotul 1 de studiu, și degenerescenței mucoide în arii reduse determinată semnificativ statistic mai frecvent la pacienții din lotul 2 de studiu (23,3% și 3,3%, respectiv; $p < 0,05$). Medicația cu Sinupret nu modifică substanțial pattern-ul histopatologic al polipozei mucoasei sinusului maxilar cu manifestările tipice ale inflamației cronice.

Prin urmare, dischinezia ciliară poate fi totuși rezultatul RSC. Pacienții cu RSC prezintă o pierdere proeminentă a celulelor diferențiate epiteliale și defecte ciliare, majoritatea fiind,

probabil, secundare procesului de afecțiune cronică. Aceste modificări încetinesc CMC-ul și contribuie la un ciclu vicios care contribuie la cronicizare [43].

În prezent, aprecierea valorii calității vieții se consideră unul din indicii eficacității tratamentului, în paralel cu reperatele clinice și paraclinice [237].

În scopul obținerii informațiilor despre severitatea simptomelor pacienților și impactului acestora asupra calității vieții, selectarea optimală a pacienților pentru FESS și prognosticul rezultatelor post-operatorii e aplicat chestionarul SNOT-22 – cea mai recentă versiune a acestui chestionar. Pentru efectuarea acestor analize, întrebările au fost grupate în 4 categorii principale: nazale, otice și faciale, calitatea vieții, psihologice. Primele 12 întrebări acoperă simptomele fizice și ultimele 10 întrebări acoperă aspecte ale calității vieții legate de sănătate. Adică, chestionarul SNOT-22 acoperă probleme fizice, limitări funcționale și consecințele emoționale ale pacienților cu RSC. Chestionarul SNOT-22 e bazat pe o scală de 0-5, în cazul în care 0 nu define probleme și 5 define probleme maxime cu simptomele, oferind astfel un scor total de la 0 până la 110 [27, 41, 42, 58, 61, 119].

Studiile realizate pe voluntari sănătoși sau pacienți fără afecțiuni rinosinuzale au constatat relevanța sexului și vârstei în chestionarul SNOT-22, iar scorul în limitele 0-8 e considerat ca valoare normală [37, 60, 129].

Chestionarul SNOT-22 e ușor și rapid de completat pentru pacient. Pentru cercetător, SNOT-22 e un instrument rațional, ușor de aplicat și cu o gamă largă. Acesta poate fi folosit pentru a măsura starea de sănătate și calitatea vieții, pentru diagnosticarea, evaluarea gradului și efectului asupra stării de sănătate, prezicerea cu exactitate a selecției intervenției chirurgicale și evaluarea calității vieții după tratamentul chirurgical și conservativ al pacienților cu RSC [37, 41, 42, 119]. Chestionarul SNOT-22 e folosit și pentru a prognoșta ameliorarea stării de sănătate după intervenția chirurgicală la pacienții cu RSC [27, 38, 42]. Există o corelație directă între valoarea inițială mai mică a scorului SNOT-22 și o probabilitate mai mare de selectare a chirurgiei endoscopice sinuzale [42]. Pacienții cu RSC și un scor SNOT-22 preoperator mai mare de 30 de puncte obțin, în medie, o îmbunătățire clinică de pe 75% și a calității vieții de 45% după FESS, iar pacienții cu RSC și un scor SNOT-22 mai mic de 20 nu prezintă îmbunătățire a calității vieții după FESS [119].

Un studiu amplu a fost realizat pe 2573 de pacienți cu RSC (1784 de pacienți cu RSC și polipoză nazală, 789 de pacienți cu RSC fără polipoză nazală), care au suferit de o intervenție chirurgicală sinuzală. În lotul pacienților cu RSC și polipoză nazală, a fost relevată o valoare medie generală a scorului total SNOT-22 preoperator de 41,5, care a scăzut la 18,3 postoperator, îmbunătățindu-se cu 56%. În lotul pacienților cu RSC fără polipi nazali, toate simptomele s-au

îmbunătățit cu 50-80% după operație. Valoarea medie a scorului total SNOT-22 a scăzut de la 41,5 preoperator, până la 18,3 postoperator, îmbunătățindu-se cu 56% [58].

În conformitate cu rezultatele chestionarului SNOT-22, tratamentul chirurgical al pacienților cu FB a contribuit la reducerea statistic semnificativă a severității simptomelor în ambele loturi de studiu: la 1 lună după tratament au dispărut scorurile >60 de puncte și au fost constatate scoruri mai mici, preponderent 0-20 de puncte. Totuși, valoarea medie a scorului SNOT-22 ($3,0 \pm 0,5$ puncte și $17,4 \pm 2,7$ puncte; $p < 0,001$) a fost semnificativ statistic mai mică și scorul 0-20 de puncte (96,7% și 76,7%, respectiv; $p < 0,05$) a fost semnificativ statistic mai frecvent la pacienții din lotul 2 de studiu, iar scorul 21-60 de puncte – semnificativ statistic mai frecvent la pacienții din lotul 1 de studiu (23,3% și 3,3%, respectiv; $p < 0,05$).

Tratamentul prin FESS a pacienților cu RSC, inclusiv cu FB al sinusului maxilar, a relevat o ameliorare semnificativă pe toate domeniile de simptome ale chestionarului SNOT-22 [42, 76, 119].

Tabloul clinic la pacienții cu FB al sinusului maxilar e nespecific, frecvent identic cu cel din RSC bacteriană, de obicei, cu implicare unilaterală a sinusului maxilar, evoluție lentă și benignă, iar examenele microbiologic, histopatologic și micologic au stabilit cu certitudine o varietate de bacterii și fungi. Endoscopia nazală nu e specifică în majoritatea cazurilor, iar TC rinosinuzală reprezintă cea mai informativă metodă imagistică de diagnostic pentru RSF localizată.

În pofida gradului de extindere al inflamației, apreciat preoperator pe baza rezultatelor imagistice (scorul Lund-Mackay), statistic semnificativ mai mare pe stânga la pacienții din lotul 2 de studiu, parametrilor similari a evoluției postoperatorii favorabile și satisfacției cu rezultatul tratamentului la pacienții din ambele loturi de studiu, la pacienții din lotul 2 de studiu s-a constatat o tendință de creștere a acestor parametri, care însă nu a atins certitudine statistică.

Cu toate acestea, estimarea prognozei FESS în FB pe termen lung a constatat o satisfacție semnificativă a calității vieții și o reducere esențială a scorului postoperatoriu Lund-Kennedy. Sexul feminin, vârsta tânără, PN, alergiile, scorurile mari Lund-Mackay, chirurgia rinosinuzală în antecedente și diabetul zaharat afectează rezultatele pacienților și prognozează rezultate mai slabe ale FESS [76, 116]. La pe 86% dintre pacienții tratați mucoasa sinusurilor implicate în proces revine la normal și doar la un număr mai mic de cazuri persistă semne endoscopice de inflamație sau edem [153]. Prin urmare, pentru a obține un rezultat considerabil sunt necesare studii ulterioare longitudinale de lungă durată.

În baza datelor din literatura de specialitate și rezultatele studiului nostru, am elaborat următorul algoritm de diagnostic și tratament standardizat a pacienților cu *fungus ball* al sinusului maxilar (figura 39).

În concluzie, FB al sinusului maxilar e cea mai frecventă formă de RSF cronică la adulți, e o afecțiune a vârstei înaintate, de regulă cu implicare unilaterală, cu o preponderență feminină și printre persoanele imunocompetente. Deși, etiologia, patogeniza și evoluția naturală a RSF au fost studiate pe larg, în special în raport cu profilul de citochine, procesele inflamatorii și de remodelare, acestea sunt departe de a fi înțelese complet. Sunt necesare studii moleculare, macroscopice, experimentale și epidemiologice suplimentare [35, 153, 190].

Tabloul clinic și constatările endoscopice sunt nespecifice, iar culturile sunt frecvent negative. Evaluarea imagistică cu TC sugerează, prin semne caracteristice, un diagnostic corect, care se bazează pe identificarea histologică a hifelor fungice. Tratamentul FB al sinusului maxilar e chirurgical complementat cu tratament conservator pre- și postoperator. Experiența noastră confirmă conceptul că o abordare pur endoscopică (FESS), inclusiv antrostomia largă cu ablația completă a leziunii, e un tratament extrem de eficient la pacienții cu FB al sinusului maxilar. Sinupret contribuie la beneficiile clinice, cel puțin parțial, prin stimularea secreției de Cl⁻ transepitelial, FBC și CMC. Creșterea secreției de fluide și electroliți reprezintă un mijloc de îmbunătățire a CMC la persoanele cu FB al sinusului maxilar. Deoarece FB e o formă non-invazivă de RSF și are o rată foarte mică de complicații postoperatorii, tratamentul antifungic sistemic și/sau local nu e indicat [96, 99, 150, 153, 176].

Chestionarul SNOT-22 e un instrument util pentru cuantificarea modificării simptomelor și poate fi utilizat pentru a prognoșta amploarea ameliorării postoperatorii [42, 58, 60, 119].

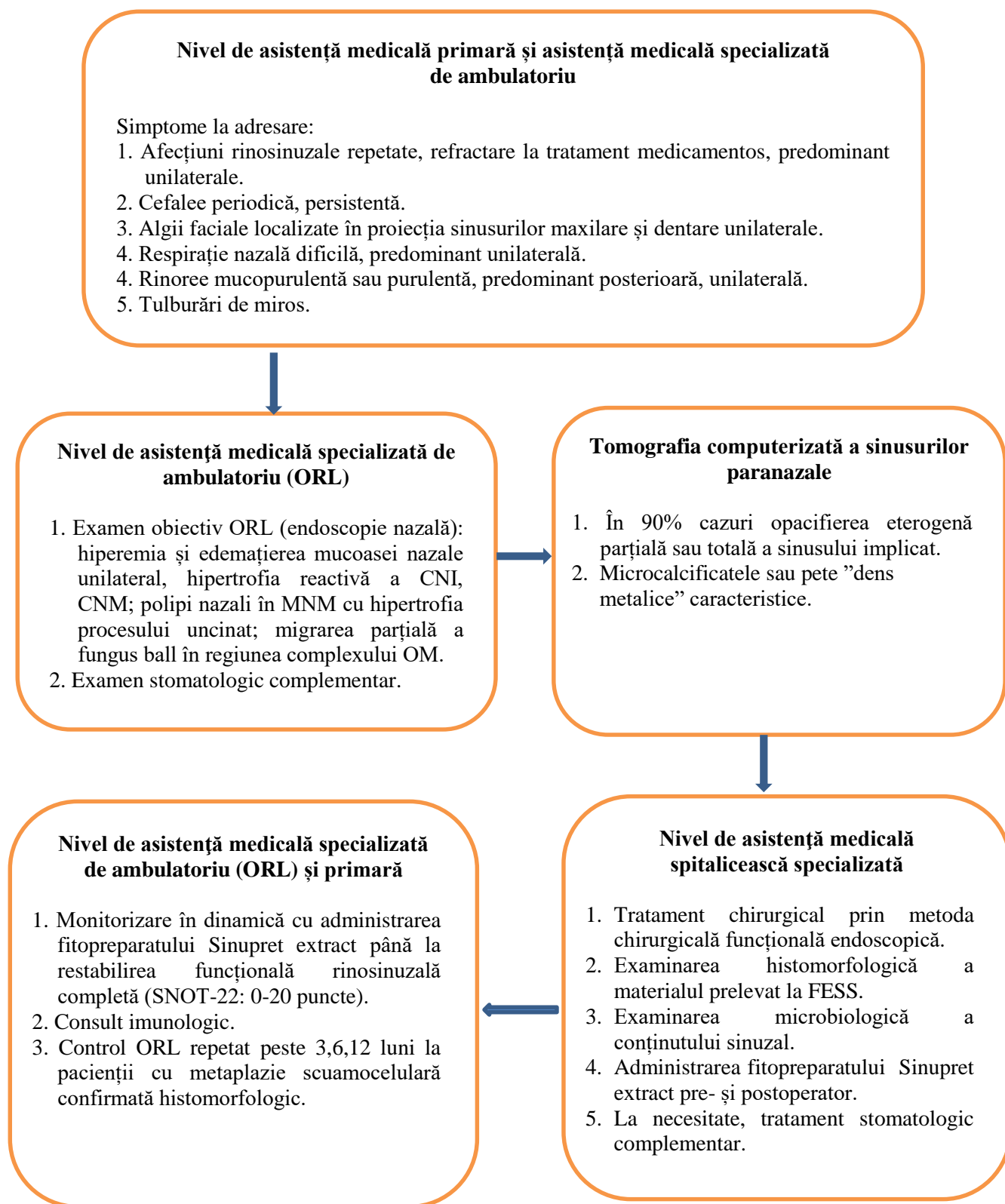


Figura 39. Algoritm de diagnostic și tratament standardizat a pacienților cu *fungus ball* al sinusului maxilar

CONCLUZII GENERALE

1. Afectarea integrității epitelului mucociliar conduce în evoluție la modificări histomorfologice cronice caracteristice, cu perturbarea funcției clearance-ului mucociliar și alterarea fazelor inflamatorii necesare funcționalității mucoasei nazale.
2. Rata morbidității pacienților cu *fungus ball* al sinusului maxilar printre pacienții cu afecțiuni rinosinuzale a constituit 0,66%. Pe fundalul unui număr anual relativ stabil de pacienți cu maladii rinosinuzale, crește numărul pacienților cu *fungus ball* al sinusului maxilar: de la 0,07% în anul 2011 până la 1,67% în anul 2015, ce poate fi explicat, probabil, prin alertarea otorinolaringologilor la prezența fungilor, perfecționarea metodelor de diagnostic, ghidarea corectă a clinicienilor în concretizarea diagnosticului și diagnosticului diferențial a rinosinuzitei fungice.
3. Au fost relevate diferențe semnificative statistic la evaluarea activității dinamice a epitelului mucociliar determinată in vitro, după o lună post-tratament: frecvența mișcărilor ciliare era semnificativ statistic mai mare la pacienții din lotul 2 de studiu ($12,07 \pm 0,29$; $p < 0,01$), comparativ cu lotul 1 ($6,87 \pm 0,33$). Examinarea videomicroscopică a epitelului mucociliar a relevat restabilirea completă a integrității epitelului și a activității dinamice ale acestuia, conform pattern-ului fiziologic. În cazul lotului 1 de studiu, pattern-ul dinamic prezenta alterarea vitezei mișcărilor ciliare și alternanței fazelor mobile ale cililor celulari, comparativ cu lotul 2. Examenul histopatologic nu a evidențiat diferențe semnificative statistic în ambele loturi din studiul nostru cu excepția hiperplaziei epitelului mucociliar și degenerescentei mucoide în arii extinse. Prezența modificărilor epiteliale de tip metaplazie scuamo-celulară atestă necesitatea utilizării examenului histomorfologic pentru stabilirea evoluției și pronosticului acestei entități clinice.
4. În lotul general de pacienți cu *fungus ball* al sinusului maxilar din studiul nostru, flora micotică depistată a inclus: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Candida albicans*, *Penicilium*, *Aspergillus niger* și *Aspergillus nidulans*. Cei mai frecvenți agenți bacterieni au fost: *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter Koseri*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* etc.
5. Medicația cu Sinupret extract ameliorează tabloul clinic al pacienților și restabilește activitatea funcțională a epitelului mucociliar postoperator, datorită capacităților regeneratorii ale substanțelor fitoterapeutice, determinând o prevalență a creșterii mișcării ciliare la pacienții din lotul 2 de studiu, însă nu modifică substanțial pattern-ul histopatologic al mucoasei sinusului maxilar afectat de modificările inflamatorii cronice. Restabilirea funcției epitelului mucociliar este condiția de bază în ameliorarea calității vieții pacienților noștri.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Se recomandă medicilor de familie și medicilor otorinolaringologi utilizarea fitopreparatului Sinupret extract în protocolul pre- și postoperator cu scopul restabilirii pattern-ului stării și activității funcționale a epiteliului mucociliar nazal la pacienții cu rinosinuzită fungică.
2. Se recomandă examinarea CT a nasului și sinusurilor paranazale la pacienții tratați de rinosinuzită cronică, rezistenți la tratament antibacterian, cu scopul diagnosticării precoce a rinosinuzitelor fungice și conduitei tratamentului eficient.
3. Se recomandă medicilor otorinolaringologi din clinicele universitare, utilizarea videomicroscopiei optice pre- și postoperator, la pacienții diagnosticați cu *fungus ball* cu scopul monitorizării funcționalității epiteliului mucociliar nazal, minimalizând riscurile recidivelor cu o evoluție clinică postoperatorie promițătoare.
4. Se recomandă medicilor otorinolaringologi din secțiile spitalicești introducerea examinărilor histomorfologice la pacienții cu *fungus ball* al sinusului maxilar pentru aprecierea riscurilor de metaplazie scuamo-celulară și monitorizare clinică corespunzătoare postoperatorie.
5. Se recomandă medicilor otorinolaringologi din secțiile spitalicești utilizarea metodei histomorfologice ca metodă de diagnostic veridică și certă în cazul pacienților cu *fungus ball* al sinusului maxilar pentru stabilirea agentului etiologic cauzal și aprecierea gradului de invazie tisulară, pentru o clasificare clinică corectă a rinosinuzitelor fungice.
6. Se recomandă medicilor otorinolaringologi utilizarea chestionarului SNOT-22 pentru cuantificarea modificării simptomelor clinice și monitorizarea stării post-operatorii, stabilind criterii corecte de tratament pentru pacienții cu *fungus ball* al sinusului maxilar.

BIBLIOGRAFIE

- 1.Sahin-Yilmaz A., Naclerio R. Anatomy and physiology of the upper airway. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2011, vol. 8, no. 1, p. 31-39.
- 2.Mureșanu P. *Manual de metode matematice în analiza stării de sănătate*. București: Editura medicală, 1989. 573 p.
- 3.Patrascu E., Manea C., Sarafoleanu C. Difficulties in the diagnosis of fungal rhinosinusitis -Literature review. *Rom. J. Rhinol.* 2016, vol. 6, no. 21, p. 11-17.
- 4.Neskey D., Eloy J., Casiano R. Nasal, septal, and turbinate anatomy and embryology. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2009, vol. 42, no. 2, p. 193-205.
- 5.Orlandi R.R., Marple B.F. The role of fungus in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2010, vol. 43, no. 3, p. 531-537.
- 6.Manea C., Sarafoleanu D., Sarafoleanu C. Aspecte diagnostic-terapeutice ale rinosenozitelor fungice localizate. *Viața Medicală*. 2012, nr. 21 http://www.viata-medicala.ro/Aspecte-diagnostic-terapeutice-ale-rinosenozitelor-fungice-localizate.html*articleID_5264-dArt.html (vizitat 17.03.2016).
- 7.Collins M.M., Nair S.B., Wormald P.J. Prevalence of noninvasive fungal sinusitis in South Australia. *Am. J. Rhinol.* 2003, vol. 17, no. 3, p. 127-132.
- 8.King M. Physiology of mucus clearance. *Paediatr. Respir. Rev.* 2006, vol. 7, suppl. 1, p. S212-214.
- 9.Chakrabarti A., Denning D., Ferguson B. et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope*. 2009, vol. 119, no. 9, p. 1809-1818.
- 10.deShazo R., Chapin K., Swain R. Fungal sinusitis. *N. Engl. J. Med.* 1997, vol. 337, no. 4, p. 254-259.
- 11.Epstein V.A., Kern R.C. Invasive fungal sinusitis and complications of rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2008, vol. 41, no. 3, p. 497-524.
- 12.Nicolai P., Lombardi D., Tomenzoli D. et al. Fungus ball of the paranasal sinuses: experience in 160 patients treated with endoscopic surgery. *Laryngoscope*. 2009, vol. 119, no. 11, p. 2275-2279.
- 13.Damante J., Sant'Ana E., Soares C. et al. Chronic sinusitis unresponsive to medical therapy: a case of maxillary sinus actinomycosis focusing on computed tomography findings. *Dentomaxillofac. Radiol.* 2006, vol. 35, no. 3, p. 213-216.
- 14.Bowman J., Panizza B., Gandhi M. Sphenoid sinus fungal balls. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2007, vol. 116, no. 7, p. 514-519.
- 15.Ferguson B.J. Fungus balls of the paranasal sinuses. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2000, vol. 33, no. 2, p. 389-398.
- 16.Klossek J., Serrano E., Péloquin L. et al. Functional endoscopic sinus surgery and 109 mycetomas of paranasal sinuses. *Laryngoscope*. 1997, vol. 107, no. 1, p. 112-117.
- 17.Daudia A., Jones N. Advances in management of paranasal sinus aspergillosis. *J. Laryngol. Otol.* 2008, vol. 122, no. 4, p. 331-335.
- 18.Woo H.J., Bae C.H., Song S.Y. et al. Actinomycosis of the paranasal sinus. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2008, vol. 139, no. 3, p. 460-462.
- 19.Beule A.G. Physiology and pathophysiology of respiratory mucosa of the nose and the paranasal sinuses. *GMS Curr. Top. Otorhinolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2010, vol. 9, article 07.
- 20.Kim S.T., Choi J.H., Jeon H.G. et al. Comparison between polymerase chain reaction and fungal culture for the detection of fungi in patients with chronic sinusitis and normal controls. *Acta. Otolaryngol.* 2005, vol. 125, no. 1, p. 72-75.
- 21.Djupesland P.G. Nasal drug delivery devices: characteristics and performance in a clinical perspective - a review. *Drug. Deliv. Transl. Res.* 2013, vol. 3, no. 1, p. 42-62.

22. Kirtsreesakul V., Somjareonwattana P., Ruttanaphol S. Impact of IgE-mediated hypersensitivity on nasal mucociliary clearance. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2010, vol. 136, no. 8, p. 801-806.
23. Munkholm M., Mortensen J. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2014, vol. 34, no. 3, p. 171-177.
24. Al-Dousary S.H. Allergic fungal sinusitis: radiological and microbiological features of 59 cases. *Ann. Saudi. Med.* 2008, vol. 28, no. 1, p. 17-21.
25. Lebowitz R.A., Waltzman M.N., Jacobs J.B. et al. Isolation of fungi by standard laboratory methods in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2002, vol. 112, no. 12, p. 2189-2191.
26. Murr A., Goldberg A., Vesper S. Fungal speciation using quantitative polymerase chain reaction (QPCR) in patients with and without chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2006, vol. 116, no. 8, p. 1342-1348.
27. Kennedy J., Hubbard M., Huyett P. et al. Sino-nasal outcome test (SNOT-22): a predictor of postsurgical improvement in patients with chronic sinusitis. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 2013, vol. 111, no. 4, p. 246-251.e2.
28. Chua J.L., Cullen J.F. Fungal pan-sinusitis with severe visual loss in uncontrolled diabetes. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2008, vol. 37, no. 11, p. 964-967.
29. Healy D.Y., Leid J.G., Sanderson A.R. et al. Biofilms with fungi in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2008, vol. 138, no. 5, p. 641-647.
30. Ahn C.N., Wise S.K., Lathers D.M. et al. Local production of antigen-specific IgE in different anatomic subsites of allergic fungal rhinosinusitis patients. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2009, vol. 141, no. 1, p. 97-103.
31. Tieu D.D., Kern R.C., Schleimer R.P. Alterations in epithelial barrier function and host defense responses in chronic rhinosinusitis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2009, vol. 124, no. 1, p. 37-42.
32. Shin S.H., Ponikau J.U., Sherris D.A. et al. Chronic rhinosinusitis: an enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2004, vol. 114, no. 6, p. 1369-1375.
33. Sasama J., Sherris D., Shin S. et al. New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2005, vol. 13, no. 1, p. 2-8.
34. Ponikau J., Sherris D., Kita H. et al. Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhinosinusitis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2002, vol. 110, no. 6, p. 862-866.
35. Naxakis S., Athanasopoulos I., Vlastos I. et al. Evaluation of nasal mucociliary clearance after medical or surgical treatment of chronic rhinosinusitis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2009, vol. 266, no. 9, p. 1423-1426.
36. Hopkins C., Browne J., Slack R. et al. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2007, vol. 137, no. 4, p. 555-561.
37. Yeolekar A., Dasgupta K., Khode S. et al. A Study of SNOT 22 Scores in Adults with no Sinonasal Disease. *J. Rhinology-Otologies.* 2013, vol. 1, no. 1, p. 6-10.
38. Drahaman A.M., Henney S.E. Using SNOT-22 as a decision making tool in performing Nasal Surgery. *Ceylon. J. Otolaryngol.* 2015, vol. 4, no. 1, p. 26-29.
39. Baroody F.M., Naclerio R.M. Immunology of the Upper Airway and Pathophysiology and Treatment of Allergic Rhinitis. In: *Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery*. Fifth Edition. (Paul W.F. et al. eds.). Philadelphia: Elsevier, 2010, p. 597-623.
40. Pant H., Schembri M., Wormald P. et al. IgE-mediated fungal allergy in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope.* 2009, vol. 119, no. 6, p. 1046-1052.
41. Zhang Z., Adappa N., Doghramji L. et al. Quality of life improvement from sinus surgery in chronic rhinosinusitis patients with asthma and nasal polyps. *Int. Forum. Allergy. Rhinol.* 2014, vol. 4, no. 11, p. 885-892.

42. DeConde A., Mace J., Bodner T. et al. SNOT-22 quality of life domains differentially predict treatment modality selection in chronic rhinosinusitis. *Int. Forum. Allergy. Rhinol.* 2014, vol. 4, no. 12, p. 972-979.
43. Al-Rawi M.M., Edelstein D.R., Erlandson R.A. Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: a clinicopathologic and electron microscopic study. *Laryngoscope.* 1998, vol. 108, no. 12, p. 1816-1823.
44. Lund V.J., Kennedy D.W. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 1997, vol. 117, no. 3, pt. 2, p. S35-40.
45. Pagella F., De Bernardi F., Dalla Gasperina D. et al. Invasive fungal rhinosinusitis in adult patients: Our experience in diagnosis and management. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2016, vol. 44, no. 4, p. 512-520.
46. Ahmed Y., Delaney S., Markarian A. Successful Isavuconazole therapy in a patient with acute invasive fungal rhinosinusitis and acquired immune deficiency syndrome. *Am. J. Otolaryngol.* 2016, vol. 37, no. 2, p. 152-155.
47. Gan E., Habib A., Rajwani A. et al. Omalizumab therapy for refractory allergic fungal rhinosinusitis patients with moderate or severe asthma. *Am. J. Otolaryngol.* 2015, vol. 36, no. 5, p. 672-677.
48. Scadding G., Hellings P., Alobid I. et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clin. Transl. Allergy.* 2011, vol. 1, no. 1, article 2.
49. Bhawana G., Kumar S., Kumar A. Alkaline pH in middle meatus in cases of chronic rhinosinusitis. *Am. J. Otolaryngol.* 2014, vol. 35, no. 4, p. 496-499.
50. Gungor A.A. On chronic rhinosinusitis and the prevalence of fungal sinus disease: problems of diagnostic accuracy and a proposed classification of chronic rhinosinusitis. *Am. J. Otolaryngol.* 2012, vol. 33, no. 5, p. 543-548.
51. Stewart A.E., Hunsaker D.H. Fungus-specific IgG and IgE in allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2002, vol. 127, no. 4, p. 324-332.
52. Baudoin T., Cupić H., Geber G. et al. Histopathologic parameters as predictors of response to endoscopic sinus surgery in nonallergic patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2006, vol. 134, no. 5, p. 761-766.
53. Desrosiers M., Hussain A., Frenkiel S. et al. Intranasal corticosteroid use is associated with lower rates of bacterial recovery in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2007, vol. 136, no. 4, p. 605-609.
54. Ramanathan M., Lane A. Innate immunity of the sinonasal cavity and its role in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2007, vol. 136, no. 3, p. 348-356.
55. Ghadiali M., Deckard N., Farooq U. et al. Frozen-section biopsy analysis for acute invasive fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2007, vol. 136, no. 5, p. 714-719.
56. Fokkens W., Lund V., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol.* 2012, vol. 50, suppl. 23, p. 1-298.
57. Holma B., Lindegren M., Andersen J. pH effects on ciliomotility and morphology of respiratory mucosa. *Arch. Environ. Health.* 1977, vol. 32, no. 5, p. 216-226.
58. Abdalla S., Alreefy H., Hopkins C. Prevalence of sinonasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in the England and Wales National prospective audit. *Clin. Otolaryngol.* 2012, vol. 37, no. 4, p. 276-282.
59. Schell W.A. Histopathology of fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2000, vol. 33, no. 2, p. 251-276.
60. Gillett S., Hopkins C., Slack R. et al. A pilot study of the SNOT 22 score in adults with no sinonasal disease. *Clin. Otolaryngol.* 2009, vol. 34, no. 5, p. 467-469.

61. DeConde A.S., Bodner T.E., Mace J.C. et al. Response shift in quality of life after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2014, vol. 140, no. 8, p. 712-719.
62. Jund R., Mondigler M., Stammer H. et al. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta. Otolaryngol.* 2015, vol. 135, no. 1, p. 42-50.
63. Luna B., Drew R., Perfect J. Agents for treatment of invasive fungal infections. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2000, vol. 33, no. 2, p. 277-299.
64. Laury A.M., Wise S.K. Chapter 7: Allergic fungal rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2013, vol. 27, suppl. 1, p. S26-27.
65. Duggal P., Wise S. Chapter 8: Invasive fungal rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2013, vol. 27, suppl. 1, p. S28-30.
66. Lop-Gros J., Gras-Cabrerizo J., Bothe-González C. et al. Fungus ball of the paranasal sinuses: Analysis of our serie of patients. *Acta. Otorrinolaringol. Esp.* 2016, vol. 67, no. 4, p. 220-225.
67. Nicolai P., Mensi M., Marsili F. et al. Maxillary fungus ball: zinc-oxide endodontic materials as a risk factor. *Acta. Otorhinolaryngol. Ital.* 2015, vol. 35, no. 2, p. 93-96.
68. Fanucci E., Nezzo M., Neroni L. et al. Diagnosis and treatment of paranasal sinus fungus ball of odontogenic origin: case report. *Oral. Implantol. (Rome).* 2014, vol. 6, no. 3, p. 63-66.
69. Oshima H., Nomura K., Sugawara M. et al. Septal deviation is associated with maxillary sinus fungus ball in male patients. *Tohoku. J. Exp. Med.* 2014, vol. 232, no. 3, p. 201-206.
70. Hsin L.J., Yang S.W. Concomitant inverted papilloma and fungus ball in unilateral maxillary sinus. *B-ENT.* 2013, vol. 9, no. 1, p. 71-75.
71. Zainuddin N., Mohamad I., Khan S. Antrochoanal polyp as a rare presentation of fungal ball. *Arc. Orofacial. Sci.* 2010, vol. 5, no. 2, p. 58-60.
72. Stephens J.C., Saleh H.A. Evaluation and treatment of isolated maxillary sinus disease. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2013, vol. 21, no. 1, p. 50-57.
73. Erkan A., Köycü A. Our approach to cases with fungus balls of the paranasal sinuses. *J. Med. Updates.* 2014, vol. 4, no. 1, p. 25-28.
74. Ferreiro J.A., Carlson B.A., Cody D.T. Paranasal sinus fungus balls. *Head. Neck.* 1997, vol. 19, no. 6, p. 481-486.
75. Zhu H., Zhang W., Guan J. et al. CT imaging and clinical features of sinus fungus ball with bone erosion. *J. Nat. Sci.* 2015, vol.1, no.4, article e69.
76. Xu R., Ma L., Shi J. et al. Endoscopic sinus surgery for fungal ball rhinosinusitis in South China: long-term results and analysis of prognostic factors. *Acta. Otolaryngol.* 2012, vol. 132, no. 5, p. 519-524.
77. Hathiram B.T., Khattar V.S. Fungus Balls of the Paranasal Sinuses. *Otorhinolaryngol. Clin.: Int. J.* 2009, vol. 1, no. 1, p. 33-35.
78. Ma L., Xu R., Shi J. et al. Identification of fungi in fungal ball sinusitis: comparison between MUC5B immunohistochemical and Grocott methenamine silver staining. *Acta. Otolaryngol.* 2013, vol. 133, no. 11, p. 1181-1187.
79. Khattar V.S., Hathiram B.T. Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Otorhinolaryngol. Clin.: Int. J.* 2009, vol. 1, no. 1, p. 37-44.
80. Daniller T. Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Curr. Allerg. Clin. Immunol.* 2013, vol. 26, no. 1, p. 20-24.
81. Marple B.F. Allergic fungal rhinosinusitis: current theories and management strategies. *Laryngoscope.* 2001, vol. 111, no. 6, p. 1006-1019.
82. Bent J.P., Kuhn F.A. Allergic fungal sinusitis/polyposis. *Allergy. Asthma. Proc.* 1996, vol. 17, no. 5, p. 259-268.

- 83.Thahim K., Jawaid M., Marfani M. Presentation and management of allergic fungal sinusitis. *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.* 2007, vol. 17, no. 1, p. 23-27.
- 84.Shah N., Rathore A. Intracranial Extension of Fungal Sinusitis. *Otorhinolaryngol. Clin.: Int. J.* 2009, vol. 1, no. 1, p. 55-61.
- 85.Park H.J., Seoh J.Y., Han K.H. et al. The role of mucosal immunity in fungus ball of the paranasal sinuses. *Acta. Otolaryngol.* 2012, vol. 132, suppl. 1, p. S58-S62.
- 86.Passali D., Cambi J., Passali F. et al. Phytoneering: a new way of therapy for rhinosinusitis. *Acta. Otorhinolaryngol. Ital.* 2015, vol. 35, no. 1, p. 1-8.
- 87.Glatthaar-Saalmüller B., Rauchhaus U., Rode S. et al. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections. *Phytomedicine.* 2011, vol. 19, no. 1, p. 1-7.
- 88.Eichel A., Wittig J., Shah-Hosseini K. et al. A prospective, controlled study of SNS01 (ectoine nasal spray) compared to BNO-101 (phytotherapeutic dragées) in patients with acute rhinosinusitis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2013, vol. 29, no. 7, p. 739-746.
- 89.Golusinski W. Recommendation for Sinupret as a supplementary specimen in pharmacological treatment of rhinosinusitis. *Otolaryngol. Pol.* 2013, vol. 67, no. 5, p. 223-227.
- 90.Marglani O. Update in the management of allergic fungal sinusitis. *Saudi. Med. J.* 2014, vol. 35, no. 8, p. 791-795.
- 91.Schubert M.S. Allergic fungal sinusitis: pathophysiology, diagnosis and management. *Med. Mycol.* 2009, vol. 47, suppl. 1, p. S324-330.
- 92.Ryan M.W. Allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2011, vol. 44, no. 3, p. 697-710.
- 93.Aribandi M., McCoy V., Bazan C. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics.* 2007, vol. 27, no. 5, p. 1283-1296.
- 94.Helliwell T. Inflammatory diseases of the nasal cavities and paranasal sinuses. *Diagn. Histopath.* 2010, vol. 16, no. 6, p. 255-264.
- 95.Piromchai P., Kasemsiri P., Laohasiriwong S. et al. Chronic rhinosinusitis and emerging treatment options. *Int. J. Gen. Med.* 2013, vol. 6, p. 453-464.
- 96.Zhang S., Skinner D., Hicks S. et al. Sinupret activates CFTR and TMEM16A-dependent transepithelial chloride transport and improves indicators of mucociliary clearance. *PLoS One.* 2014, vol. 9, no. 8, p. e104090.
- 97.Jund R., Mondigler M., Steindl H. et al. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology.* 2012, vol. 50, no. 4, p. 417-426.
- 98.Guo R., Canter P., Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2006, vol. 135, no. 4, p. 496-506.
- 99.Kreindler J., Chen B., Kreitman Y. et al. The novel dry extract BNO 1011 stimulates chloride transport and ciliary beat frequency in human respiratory epithelial cultures. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2012, vol. 26, no. 6, p. 439-443.
- 100.Virgin F., Zhang S., Schuster D. et al. The bioflavonoid compound, sinupret, stimulates transepithelial chloride transport in vitro and in vivo. *Laryngoscope.* 2010, vol. 120, no. 5, p. 1051-1056.
- 101.Afzelius B.A. Cilia-related diseases. *J. Pathol.* 2004, vol. 204, no. 4, p. 470-477.
- 102.deShazo R., O'Brien M., Chapin K. et al. Criteria for the diagnosis of sinus mycetoma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1997, vol. 99, no. 4, p. 475-485.
- 103.Nomura K., Asaka D., Nakayama T. et al. Sinus fungus ball in the Japanese population: clinical and imaging characteristics of 104 cases. *Int. J. Otolaryngol.* 2013, vol. 2013, article 731640.

104. Toplu Y., Toplu S., Can S. et al. Fungus ball in concha bullosa: an unusual cause of retro-orbital pain. *J. Craniofac. Surg.* 2014, vol. 25, no. 2, p. e138-140.
105. Seo Y., Kim J., Kim K. et al. Radiologic characteristics of sinonasal fungus ball: an analysis of 119 cases. *Acta. Radiol.* 2011, vol. 52, no. 7, p. 790-795.
106. Jiang R.S., Hsu C.Y. Serum immunoglobulins and IgG subclass levels in sinus mycetoma. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2004, vol. 130, no. 5, p. 563-566.
107. Dufour X., Kauffmann-Lacroix C., Ferrie J. et al. Paranasal sinus fungus ball: epidemiology, clinical features and diagnosis. A retrospective analysis of 173 cases from a single medical center in France, 1989-2002. *Med. Mycol.* 2006, vol. 44, no. 1, p. 61-67.
108. Pagella F., Matti E., De Bernardi F. et al. Paranasal sinus fungus ball: diagnosis and management. *Mycoses.* 2007, vol. 50, no. 6, p. 451-456.
109. Brazilian Guidelines on Rhinosinusitis. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2008, vol. 74, no. 2, suppl. 0, p. 6-59.
110. Shin J.M., Baek B.J., Byun J.Y. et al. Analysis of sinonasal anatomical variations associated with maxillary sinus fungal balls. *Auris. Nasus. Larynx.* 2016, vol. 43, no. 5, p. 524-528.
111. Mensi M., Salgarello S., Pinsi G. et al. Mycetoma of the maxillary sinus: endodontic and microbiological correlations. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.* 2004, vol. 98, no. 1, p. 119-123.
112. Bosi G.R., de Braga G.L., de Almeida T.S. et al. Fungus ball of the paranasal sinuses: Report of two cases and literature review. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2012, vol. 16, no. 2, p. 286-290.
113. Chatterjee S., Chakrabarti A. Epidemiology and Medical Mycology of Fungal Rhinosinusitis. *Otorhinolaryngol. Clin.: Int. J.* 2009, vol. 1, no. 1, p. 1-13.
114. Dupret-Bories A., Vergez S., de Bonnecaze G. et al. Surgical treatment options for maxillary sinus fungus balls. *B-ENT.* 2013, vol. 9, no. 1, p. p. 37-43.
115. Broderick D.F. The opacified paranasal sinus: approach and differential. *Appl. Radiol.* 2015, vol. 44, no. 8, p. 9-17.
116. Pinar E., Imre A., Ece A. et al. Paranasal sinus fungus ball: analysis of clinical characteristics and surgical outcomes. *ENT Updates.* 2015, vol. 5, no. 3, p. 124-127.
117. Tsai T.L., Lan M.Y., Ho C.Y. There Is No Structural Relationship between Nasal Septal Deviation, Concha Bullosa, and Paranasal Sinus Fungus Balls. *Sci. World. J.* 2012, vol. 2012, article 181246.
118. Cardoso I.C., Oliveira F.M., Severo C.B. et al. Aspergillosis of the nose and paranasal sinuses: a review of 54 cases. *Rev. Patol. Trop.* 2015, vol. 44, no. 1, p. 13-19.
119. Rudmik L., Soler Z., Mace J. et al. Using preoperative SNOT-22 score to inform patient decision for Endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2015, vol. 125, no. 7, p. 1517-1522.
120. Jiang Z., Zhang K., Huang W. et al. A Preliminary Study on Sinus Fungus Ball with MicroCT and X-Ray Fluorescence Technique. *PLoS One.* 2016, vol. 11, no. 3, article e0148515.
121. Gawęda A., Wojciechowicz J., Barszczewski G. et al. Epidemiology of non-invasive Aspergillosis of the maxillary sinuses – Clinical data from the Maxillofacial Surgery Clinic of the Medical University in Lublin, Poland, 2005–2014. *J. Pre-Clin. Clin. Res.* 2014, vol. 8, no. 2, p. 95-99.
122. Dhong H.J., Jung J.Y., Park J.H. Diagnostic accuracy in sinus fungus balls: CT scan and operative findings. *Am. J. Rhinol.* 2000, vol. 14, no. 4, p. 227-231.
123. Park G.Y., Kim H.Y., Min J.Y. et al. Endodontic treatment: a significant risk factor for the development of maxillary fungal ball. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2010, vol. 3, no. 3, p. 136-140.
124. Chen J.C., Ho C.Y. The significance of computed tomographic findings in the diagnosis of fungus ball in the paranasal sinuses. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2012, vol. 26, no. 2, p. 117-119.

125. Ait-Mansour A., Pezzettigotta S., Genty E. et al. Evaluation of the prevalence and specificities of asymptomatic paranasal sinus aspergillosis: retrospective study of 59 cases. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head. Neck. Dis.* 2015, vol. 132, no. 1, p. 19-23.
126. Nazeri M., Hashemi S., Ardehali M. et al. Fungal Rhino Sinusitis in Tehran, Iran. *Iran. J. Public. Health.* 2015, vol. 44, no. 3, p. 374-379.
127. Kamble R., Joshi J., Pendurkar S. Paranasal Sinus Aspergillosis: A Case Report and Review of Literature. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.* 2015, vol. 4, no. 9, p. 314-322.
128. Han D.H., An S.Y., Kim S.W. et al. Primary and secondary fungal infections of the paranasal sinuses: clinical features and treatment outcomes. *Acta. Otolaryngol. Suppl.* 2007, no. 558, p. 78-82.
129. Gregorio L.L., Andrade J.S., Caparroz F.A. et al. Influence of age and gender in the normal values of Sino Nasal Outcome Test-22. *Clin. Otolaryngol.* 2015, vol. 40, no. 2, p. 115-120.
130. Shelkar R., Vedi J., Ekhar V et al. Role of Nasal Endoscopy in Sinonasal Diseases. *Int. J. Sci. Study.* 2014, vol. 2, no. 1, p. 6-10.
131. Rossi A., Dehm F., Kiesselbach C. et al. The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia.* 2012, vol. 83, no. 4, p. 715-720.
132. Hehar S.S., Mason J.D., Stephen A.B. et al. Twenty-four hour ambulatory nasal pH monitoring. *Clin. Otolaryngol. Allied. Sci.* 1999, vol. 24, no. 1, p. 24-25.
133. Washington N., Steele R., Jackson S. et al. Determination of baseline human nasal pH and the effect of intranasally administered buffers. *Int. J. Pharm.* 2000, vol. 198, no. 2, p. 139-146.
134. Yaremchuk S., Zabolotny D., Vareniuk I. et al. Sinupret® oral drops protect against respiratory epithelium atrophy in experimental acute rhinitis. *Clin. Phytosci.* 2015, vol. 1, article 8.
135. England R.J., Homer J.J., Knight L.C. et al. Nasal pH measurement: a reliable and repeatable parameter. *Clin. Otolaryngol. Allied. Sci.* 1999, vol. 24, no. 1, p. 67-68.
136. Oliff H., Blumenthal M. Scientific and clinical monograph for proprietary botanical product sinupret. http://abc.herbalgram.org/site/DocServer/Sinupret_fullmono.pdf?docID=881 (vizitat 30.05.2016).
137. Public Assessment Report. Scientific discussion. Sinupret, coated tablet, Sinupret Forte, coated tablet. <http://www.bringwell.com/wp-content/uploads/2014/04/Sinupret-Sinupret-Forte-Public-Assessment-Report.pdf> (vizitat 30.05.2016).
138. Workshop on Fungal Sinusitis. <http://www.isham.org/pdf/Report,%20fungal%20sinusitis%20workshop.pdf> (vizitat 30.05.2016).
139. Castelnovo P., Gera R., Di Giulio G. et al. Paranasal sinus mycoses. *Acta. Otorhinolaryngol. Ital.* 2000, vol. 20, no. 1, p. 6-15.
140. Naik S., Ravishankar S., Deekshith R. et al. Management of fungal sinusitis: A retrospective study in a medical college hospital. *Online. J. Otolaryngol.* 2015, vol. 5, no. 3, p. 39-47.
141. Lee D.H., Joo Y.E., Lim S.C. Fungus balls of the bilateral paranasal sinuses. *Indian. J. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2013, vol. 65, suppl. 2, p. S320-323.
142. Hwang S.H., Kang J.M., Cho J.H. et al. What is the Relationship between the Localization of Maxillary Fungal Balls and Intranasal Anatomic Variations? *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2012, vol. 5, no. 4, p. 213-217.
143. Meltzer E.O., Hamilos D.L., Hadley J.A. et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2004, vol. 114, no. 6, suppl., p. 155-212.
144. Thompson G.R., Patterson T.F. Fungal disease of the nose and paranasal sinuses. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2012, vol. 129, no. 2, p. 321-326.
145. Hamilos D.L. Host-microbial interactions in patients with chronic rhinosinusitis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2014, vol. 133, no. 3, p. 640-653, 653e1-e4.

146. Stevens W.W., Lee R.J., Schleimer R.P. et al. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2015, vol. 136, no. 6, p. 1442-1453.
147. Bachert C., Zhang L., Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2015, vol. 136, no. 6, p. 1431-1440.
148. Orlandi R., Marple B., Georgelas A. et al. Immunologic response to fungus is not universally associated with rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2009, vol. 141, no. 6, p. 750-756, 756e1-e2.
149. Hirotsu M., Shiozawa A., Ono N. et al. Fungal extracts detected in eosinophilic chronic rhinosinusitis induced cytokines from the nasal polyp cells. *Laryngoscope.* 2014, vol. 124, no. 9, p. E347-353.
150. Ebbens F., Georgelas C., Luiten S. et al. The effect of topical amphotericin B on inflammatory markers in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter randomized controlled study. *Laryngoscope.* 2009, vol. 119, no. 2, p. 401-408.
151. Netkovski J., Shirgoska B. Fungal rhinosinusitis. *Prilozi.* 2012, vol. 33, no. 1, p. 187-197.
152. Fassbender H.G. Pathohistologic study on mucosal morphology of chronic maxillary sinusitis. *Acta. Clin. Croat.* 2004, vol. 43, p. 219-222.
153. Grosjean P., Weber R. Fungus balls of the paranasal sinuses: a review. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2007, vol. 264, no. 5, p. 461-470.
154. Hauptman G., Ryan M. The effect of saline solutions on nasal patency and mucociliary clearance in rhinosinusitis patients. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2007, vol. 137, no. 5, p. 815-821.
155. Shaari J., Palmer J., Chiu A. et al. Regional analysis of sinonasal ciliary beat frequency. *Am. J. Rhinol.* 2006, vol. 20, no. 2, p. 150-154.
156. Silva M.P., Barody F.M. Allergic fungal rhinosinusitis. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 2013, vol. 110, no. 4, p. 217-222.
157. Soler Z.M., Schlosser R.J. The role of fungi in diseases of the nose and sinuses. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2012, vol. 26, no. 5, p. 351-358.
158. Srivastava R.M., Gupta A.K., Patro S.K. Quality of life, disability scores, and distress index in fungal rhinosinusitis. *Med. Mycol.* 2014, vol. 52, no. 7, p. 706-714.
159. Marple B.F., Mabry R.L. The role of fungus in chronic rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2002, vol. 10, p. 207-212.
160. Dunmade A.D., Afolabi O.A., Alabi B.S. et al. Intra-antral application of an anti-fungal agent for recurrent maxillary fungal rhinosinusitis: a case report. *J. Med. Case. Rep.* 2012, vol. 6, article 245.
161. Trindade S.H., de Mello J.F., Mion O.G. et al. Methods for studying mucociliary transport. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2007, vol. 73, no. 5, p. 704-712.
162. Mukherjee T., Dutta R., Roy R. et al. Study of histopathologic spectrum and microbiologic correlation of sinonasal fungal rhinosinusitis. *J. Biol. Sci.* 2016, vol. 2, no. 5, p. 65-72.
163. Meltzer E., Gates D., Bachert C. Mometasone furoate nasal spray increases the number of minimal-symptom days in patients with acute rhinosinusitis. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 2012, vol. 108, no. 4, p. 275-279.
164. Raz E., Win W., Hagiwara M. et al. Fungal Sinusitis. *Neuroimaging. Clin. N. Am.* 2015, vol. 25, no. 4, p. 569-576.
165. London N.R., Lane A.P. Innate Immunity and Chronic Rhinosinusitis: What We Have Learned From Animal Models. *Laryngoscope. Investigat. Otolaryngol.* 2016, vol. 1, no. 3, p. 49-56.
166. Paluch J., Piotrowska-Seweryn A., Markowski J. et al. Influence of environmental and clinical factors on nasal mucociliary clearance of the students of the Medical University of Silesia. *Polski Przegląd. Otorhinolaryngol.* 2015, vol. 4, no. 2, s. 45-52.

167. Chodankar S., D'sa C., Tiwari M. et al. Impact of isotonic and hypertonic saline on mucociliary activity in various nasal pathologies. *Nat. J. Otorhinolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2014, vol. 2, no. 2, p. 9-11.
168. Srivastava R., Srivastava S., Singh S. Natural way of treating rhinosinusitis with single and polyherbal formulations: a review. *Int. J. Recent. Sci. Res.* 2016, vol. 7, no. 4, p. 10093-10101.
169. Hamilos D.L. Drivers of chronic rhinosinusitis: Inflammation versus infection. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2015, vol. 136, no. 6, p. 1454-1459.
170. Боровик С.П. Аспекты фитопрофилактики и лечения осложнений острых респираторных вирусных инфекций. *Укр. Мед. Часопис.* 2014, № 5, с. 77-80.
171. Попадюк В.И., Кастыро И.В. Синупрет как препарат выбора в лечении острого бактериального риносинусита. Эффективная Фармакотерапия. *Пульмонология и оториноларингология.* 2012, № 2, с. 16-18.
172. Olm M., Kögler J., Macchione M. et al. Primary ciliary dyskinesia: evaluation using cilia beat frequency assessment via spectral analysis of digital microscopy images. *J. Appl. Physiol. (1985).* 2011, vol. 111, no. 1, p. 295-302.
173. Huang A., Govindaraj S. Topical therapy in the management of chronic rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2013, vol. 21, no. 1, p. 31-38.
174. Shah S., Ishinaga H., Takeuchi K. Pathogenesis of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *J. Inflamm. (Lond).* 2016, vol. 13, article 11.
175. Braun H., Buzina W., Freudenschuss K. et al. 'Eosinophilic fungal rhinosinusitis': a common disorder in Europe? *Laryngoscope.* 2003, vol. 113, no. 2, p. 264-269.
176. Ebbens F., Scadding G., Badia L. et al. Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2006, vol. 118, no. 5, p. 1149-1156.
177. Ababii I., Postovoi S., Sandul A. *Micozele în otorinolaringologie.* Chişinău: Centrul Editorial Poligrafic "Medicina", 2009, 200 p.
178. Gariuc V. *ORL [otorinolaringologia]: concept didactic de alternativă.* Chişinău: Complexul editorial Poligrafic ULIM, 2000, 436 p.
179. Cabac V., Sandul A., Lupei O. et al. Particularitățile clinico-evolutive ale micetomului cu localizare în sinusul maxilar. *Anale științifice ale USMF "Nicolae Timișanu",* 2011, ediția XI-a, vol. 4 "Probleme clinico-chirurgicale", p. 271-275.
180. Maharani I., Suheryanto R., Retnoningsih E. Airborne Fungi in Chronic Rhinosinusitis Patients Maxillary Sinus Lavage at Dr. Saiful Anwar Hospital Malang. *Bali. Med. J.* 2016, vol. 5, no. 2, p. 18-24.
181. ELBadawy N.E., Meawed T.E., El-Anwar M.W. Laboratory approach for detection of non-invasive fungal rhinosinusitis: A case-control study. *Int. Arab. J. Antimicrob. Agents.* 2016, vol. 6, no. 1, article 2.
182. Vargas I., Sáez F., Pedemonte C. et al. The Imaging Appearance of Sinus Mycetoma: A Case Series. *Int. J. Odontostomat.* 2016, vol. 10, no. 1, p. 17-22.
183. Zhao Z., Li L., Wan Z. et al. Simultaneous detection and identification of *Aspergillus* and mucorales species in tissues collected from patients with fungal rhinosinusitis. *J. Clin. Microbiol.* 2011, vol. 49, no. 4, p. 1501-1507.
184. Tomazic P., Dostal E., Magyar M. et al. Potential correlations of dentogenic factors to the development of clinically verified fungus balls: A retrospective computed tomography-based analysis. *Laryngoscope.* 2016, vol. 126, no. 1, p. 39-43.
185. Chakrabarti A., Kaur H. Allergic *Aspergillus* Rhinosinusitis. *J. Fungi.* 2016, vol. 2, article 32.
186. Лаберко Е.Л., Богомилский М.Р. Современные представления о регуляции мукоцилиарного клиренса (обзор литературы). *Вестник РГМУ.* 2015, № 1, с. 60-64.

- 187.Щербак И.Б. Синупрет®: качество, подтвержденное временем. *Укр. Мед. Часопис.* 2012, № 4, с. 121-126.
- 188.Комбинированный фитопрепарат Синупрет® как средство патогенетической терапии при назальных симптомах острых респираторных инфекций. *Укр. Мед. Часопис.* 2016, № 1, с. 68-71.
- 189.Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V., Sardari V., PanteaV., Andronache L. et al. *Investigații biochimice. Volumul II. Micrometode. Elaborare metodică.* Chișinău: Tipografia „Elena VI”, 2010, 97 p.
- 190.Ravindra P., Viswanatha B. A clinicopathological and microbiological study of fungal rhinosinusitis. *J Otolaryngol ENT Res.* 2019; 11(1): 49-52.
- 191.Kim D.K., Wi Y.C., Shin S.J., Kim K.R., Kim D.W., Cho S.H. Diverse phenotypes and endotypes of fungus balls caused by mixed bacterial colonization in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019; 9(11): 1360-1366.
- 192.Singh A., Gupta P., Verma N., Khare V., Ahamad A., Verma V. et al. Fungal Rhinosinusitis: Microbiological and Histopathological Perspective. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(7): DC10-DC12.
- 193.Kim J.S., So S.S., Kwon S.H. The increasing incidence of paranasal sinus fungus ball: a retrospective cohort study in two hundred forty-five patients for fifteen years. *Clin Otolaryngol.* 2017; 42(1): 175-179.
- 194.Lu Y.T., Wang S.H., Liou M.L., Shen T.A., Lu Y.C., Hsin C.H. et al. Microbiota Dysbiosis in Fungal Rhinosinusitis. *J Clin Med.* 2019; 8(11): E1973.
- 195.Montone K.T. Pathology of Fungal Rhinosinusitis: A Review. *Head Neck Pathol.* 2016; 10(1): 40-46.
- 196.Lee D.H., Yoon T.M., Lee J.K., Lim S.C. Dental implant and fungus ball in the ethmoid sinus. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019; 48(12): 1594-1596.
- 197.Yoon Y., Xu J., Park S., Heo J., Kim Y., Rha K. A retrospective analysis of 538 sinonasal fungus ball cases treated at a single tertiary medical center in Korea (1996-2015). *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017; 7(11): 1070-1075.
- 198.Mulhem N., Momen A., Almolani F. The Different Clinical Presentations of Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Otolaryngol Open Access J.* 2018; 3(2): 000172.
- 199.Cha H., Song Y., Bae Y., Won T., Kim J., Cho S. et al. Clinical Characteristics Other Than Intralesional Hyperdensity May Increase the Preoperative Diagnostic Accuracy of Maxillary Sinus Fungal Ball. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2019 [Epub ahead of print].
- 200.Hua M.W., Wu C.Y., Jiang R.S., Chang C.Y., Liang K.L. Validate the classification of fungal rhinosinusitis: A retrospective analysis of 162 patients at a single institution. *Clin Otolaryngol.* 2019; 44(6): 1131-1137.
- 201.Busaba N.Y., Colden D.G., Faquin W.C., Salman S.D. Chronic invasive fungal sinusitis: a report of two atypical cases. *Ear Nose Throat J.* 2002; 81(7): 462-466.
- 202.Sharif M., Ali S., Nisar H. Frequency of Granulomatous Invasive Fungal Sinusitis in Patients with Clinical Suspicion of Chronic Fungal Rhinosinusitis. *Cureus.* 2019; 11(5): e4757.
- 203.Jiang R.S., Huang W.C., Liang K.L. Characteristics of Sinus Fungus Ball: A Unique Form of Rhinosinusitis. *Clin Med Insights Ear Nose Throat.* 2018; 11: 1179550618792254.
- 204.Wagner Mackenzie B., Chang K., Zoing M., Jain R., Hoggard M., Biswas K. et al. Longitudinal study of the bacterial and fungal microbiota in the human sinuses reveals seasonal and annual changes in diversity. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 17416.
- 205.Suresh S., Arumugam D., Zacharias G., Palaninathan S., Vishwanathan R., Venkatraman V. Prevalence and clinical profile of fungal rhinosinusitis. *Allergy Rhinol (Providence).* 2016; 7(2): e115-e120.

206. Arshad F., Kara A., Mirza S. An Update on the Criteria for Diagnosing Allergic Fungal Rhinosinusitis: A Review of the Literature. *Research Article*. 2019; 8: 2.
207. Glass D., Amedee R. Allergic fungal rhinosinusitis: a review. *Ochsner J*. 2011; 11(3): 271-275.
208. Matsumoto Y., Yokoi H., Kawada M., Fujiwara M., Saito K. Two Cases of Allergic Fungal Sinusitis with Differing Postoperative Course. *Case Rep Otolaryngol*. 2019; 2019: 9598283.
209. Hoyt A., Borish L., Gurrola J., Payne S. Allergic Fungal Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(4): 599-604.
210. Cheng K.J., Zhou M.L., Liu Y.C., Zhou S.H. Allergic fungal rhinosinusitis accompanied by allergic bronchopulmonary aspergillosis: A case report and literature review. *World J Clin Cases*. 2019; 7(22): 3821-3831.
211. Fernandez I., Crocetta F., Demattè M., Farneti P., Stanzani M., Lewis R. et al. Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis in Immunocompromised Patients: Role of an Early Diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018; 159(2): 386-393.
212. Gupta V., Gupta A. Prevalence and clinical profile of patients with chronic fungal maxillary sinusitis. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2019; 5(2): 280-284.
213. Paknezhad H., Borchard N., Charville G., Ayoub N., Choby G., Thamboo A. et al. Evidence for a 'preinvasive' variant of fungal sinusitis: Tissue invasion without angioinvasion. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 3(1): 37-43.
214. Wang L.L., Chen F.J., Yang L.S., Li J.E. Analysis of pathogenetic process of fungal rhinosinusitis: Report of two cases. *World J Clin Cases*. 2020; 8(2): 451-463.
215. Aksakal C. Maxillary sinus fungus ball as a cause for facial pain: Analysis of three cases. *J Turkish Society Algology*. 2018 https://www.journalagent.com/agri/pdfs/AGRI-58826-CASE_REPORTS-AKSAKAL.pdf (vizitat 28.08.2016).
216. Newsome H.A., Poetker D.M. Odontogenic Sinusitis: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020; 40(2): 361-369.
217. Dai Q., Duan C., Liu Q., Yu H. Effect of nebulized budesonide on decreasing the recurrence of allergic fungal rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*. 2017; 38(3): 321-324.
218. Meng Y., Zhang L., Piao Y., Lou H., Wang K., Wang C. The use of magnetic resonance imaging in differential diagnosis of allergic fungal sinusitis and eosinophilic mucin rhinosinusitis. *J Thorac Dis*. 2019; 11(8): 3569-3577.
219. Kim S., Ryoo I., Shin J., Suh S., Jung H., Shin S. MR Findings of Fungus Ball: Significance of High Signal Intensity on T1-Weighted Images. *J Korean Med Sci*. 2020; 35(3): e22.
220. Mohammadi A., Hashemi S., Abtahi S., Lajevardi S., Kianipour S., Mohammadi R. An investigation on non-invasive fungal sinusitis; Molecular identification of etiologic agents. *J Res Med Sci*. 2017; 22: 67.
221. Wagner K., Springer B., Pires V., Keller P. Molecular detection of fungal pathogens in clinical specimens by 18S rDNA high-throughput screening in comparison to ITS PCR and culture. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 6964.
222. Seo M., Seok H., Lee S., Choi J., Hong S., Chung S. et al. Microinvasive Fungal Rhinosinusitis: Proposal of a New Subtype in the Classification. *J Clin Med*. 2020; 9(2): E600.
223. Michel J., Radulesco T., Mancini J., Paganelli A., Varoquaux A., Adalian P. et al. Maxillary sinus volume: new physiopathological data in fungal ball genesis? A retrospective study. *Clin Otolaryngol*. 2017; 42(4): 831-836.
224. Deutsch P., Whittaker J., Prasad S. Invasive and Non-Invasive Fungal Rhinosinusitis-A Review and Update of the Evidence. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(7): E319.
225. Gavito-Higuera J., Mullins C., Ramos-Duran L., Sandoval H., Akle N., Figueroa R. Sinonasal Fungal Infections and Complications: A Pictorial Review. *J Clin Imaging Sci*. 2016; 6: 23.

226. Bush R.K. Fungal Sensitivity: New Insights and Clinical Approaches. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4(3): 433-434.
227. Kim D.W., Kim Y.M., Min J.Y., Kim J.W., Kim J.K., Mo J.H. et al. Clinicopathologic characteristics of paranasal sinus fungus ball: retrospective, multicenter study in Korea. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277(3): 761-765.
228. Kim Y., Kim H., Kim H., Cha J., Lee J., Chung S. et al. Extrasinonasal infiltrative process associated with a sinonasal fungus ball: does it mean invasive fungal sinusitis? *Diagn Interv Radiol.* 2016; 22(4): 347-353.
229. Fokkens W., Lund V., Hopkins C., Hellings P., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020; 58(Suppl S29): 1-464.
230. Brescia G., Franz L., Alessandrini L., Parrino D., Barion U., Marioni G. Prognostic role of blood eosinophil and basophil levels in allergic fungal rhinosinusitis (AFRS). *Am J Otolaryngol.* 2020; 41(1): 102301.
231. Mostafa B.E., El Sharnoubi M.M., El-Sersy H.A., Mahmoud M.S. Environmental Risk Factors in Patients with Noninvasive Fungal Sinusitis. *Scientifica (Cairo).* 2016; 2016: 5491694.
232. Ho C.F., Lee T.J., Wu P.W., Huang C.C., Chang P.H., Huang Y.L. et al. Diagnosis of a maxillary sinus fungus ball without intralesional hyperdensity on computed tomography. *Laryngoscope.* 2019; 129(5): 1041-1045.
233. Al-Dousary S., Alarifi I., Bin Hazza'a A., Sumaily I. Paranasal Sinus Wall Erosion and Expansion in Allergic Fungal Rhinosinusitis: An Image Scoring System. *Cureus.* 2019; 11(12): e6395.
234. Nam S.H., Chung Y.S., Choi Y.J., Lee J.H., Kim J.H. Treatment outcomes in acute invasive fungal rhinosinusitis extending to the extrasinonasal area. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 3688.
235. Gadhamsetty S.M., Khan M.J. Diagnosis & management of allergic fungal sinusitis. *J Evid Based Med Healthc.* 2016; 3(62): 3386-3389.
236. Garcia-Vidal C., Alastruey-Izquierdo A., Aguilar-Guisado M., Carratalà J., Castro C., Fernández-Ruiz M. et al. Executive summary of clinical practice guideline for the management of invasive diseases caused by *Aspergillus*: 2018 Update by the GEMICOMED-SEIMC/REIPI. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019; 37(8): 535-541.
237. Ababii P. Evaluarea comparativă a calității vieții pacienților supuși tratamentului chirurgical endoscopic endonazal pe motiv de rinosinuzite recidivante și cronice. *Anale Științifice USMF "Nicolae Timișanu".* 2009; 4(10): 300-304.
238. Ababii I., Popa V. *Otorinolaringologie.* Chișinău, Centrul Editorial Poligrafic Medicina, 2002. 235p.
239. Maniuc M., Șaptefrați L., Ababii P., Chirtoca D. Rinosinuzitele recidivante și cronice la copii: aspecte imunohistochimice. *Curierul Medical.* 2009; 5(311):11-15.
240. Maniuc M., Ababii P. Computed tomographic aspects of the endoscopic sinus surgery in children. *International conference on nanotechnologies and biomedical engineering,* Chișinău, Republica of Moldova, 7-8th July, 2011. http://repository.utm.md/bitstream/handle/5014/5428/Conf_ICNBME_2011_p406_408.pdf?sequence=1 (vizitat 21.05.2017).
241. Maniuc M., Lupei O., Pogorevici D., Gurbulea G. Peisajul microbial în rinosinuzitele recidivante și cronice la copii. *Anale Științifice USMF "Nicolae Timișanu".* 2012; 4(13): 232-235.
242. Maniuc M., Ababii P. Eficacitatea tratamentului chirurgical endoscopic la copiii cu sinuzite recidivante și cronice. *Anale Științifice USMF "Nicolae Timișanu".* 2011; 4(12): 228-232.
243. Maniuc M., Istratenco A. Acțiunea soluțiilor saline asupra clearance-ului mucociliar în patologia rinosinusală la copii. *Anale Științifice USMF "Nicolae Timișanu".* 2012; 4(13): 224-231.
244. Maniuc M., Ababii P., Danilov L. Abordarea patologiei benigne a sinusului maxilar prin metoda de sinusoscopie la copii. *Anale Științifice USMF "Nicolae Timișanu".* 2011; 4(12): 224-228.

245. Sandul A., Sencu E., Tivirencu E., Guțuleac L., Valac A. Terapie irigator-eliminatorie în patologii rinossinuzale (revista literaturii). *Anale Științifice USMF "Nicolae Testițanu"*. 2012; 4(13): 257-260.
246. Sencu E., Dobrogeanu C. Allergic rhinosinusitis. *Arta Medica*. Vol. 74 No. 1 (2020): 18-21.
247. Sandul A., Cabac V., Otgon S., Șoltoianu D., Popov A. Concepte moderne în terapia rinossinuzitei cronice și a polipozei nazale. *Anale Științifice USMF "Nicolae Testițanu"*. 2010; 4(11): 331-338.
248. Cabac V., Castraveț P., Gurbulea G., Găchiuța D., Musteață D. Incidența sinuzitei cronice (revista literaturii). *Anale Științifice USMF "Nicolae Testițanu"*. 2011; 4(12): 285-289.
249. Bajureanu A., Cernolev E., Șciurov L. Rinossinuzita fungică. Experiența clinicii ORL SCR în tratamentul sinusmicetomului prin chirurgie endoscopică rinossinuzală. http://repository.usmf.md:8080/jspui/bitstream/123456789/6192/1/rinossinuzita_fungica_experienta_clinicii_orl_scr_in_tratamentul.pdf (vizitat 21.05.2017).
250. Sandul A., Vetrician S., Bajureanu A., Antohi A., Cernolev E., Iacubițchi A., Istratenco A. Corp străin în cavitatea sinusului maxilar drept complicată cu sinusită maxilară odontogenă - caz clinic. *Anale Științifice USMF "Nicolae Testițanu"*. 2012; 4(13): 247-250.
251. Sandul A., Bajureanu A., Cernolev E., Otgon S., Istratenco A. Chist al sinusului maxilar. Practica chirurgicală a clinicii ORL al Spitalului Clinic Republican. *Anale Științifice USMF "Nicolae Testițanu"*. 2013; 4(14): 330-332.
252. Sandul A., Bajureanu A., Cernolev E., Prisacari O., Scifos N. Chirurgia endoscopică rinossinuzală – principii și tendințe contemporane (revista literaturii). *Anale Științifice USMF "Nicolae Testițanu"*. 2012; 4(13): 249-252.
253. Sandul A., Gagauz A., Șciurov L., Buracovschi M., Cernolev E., Bajureanu A. *Chestionar de evaluare a pacienților cu patologie rinossinuzală*. Chișinău. 2014. 24p.
254. Cernolev E., Cotovan L. Antrostomia în tratamentul sinusitelor maxilare cronice. http://repository.usmf.md:8080/jspui/bitstream/123456789/6183/1/antrostomia_in_tratamentul_sinusitelor_maxilare_cronice.pdf (vizitat 30.05.2016).
255. Gagauz A., Meleca O., Sandul G. Rinomanometria ca metodă de evaluare a funcției respirației nazale la bolnavii cu patologia nasului. *Anale Științifice USMF "Nicolae Testițanu"*. 2012; 4(13): 281-289
256. Gariuc L., Sandul A., Rusu D., Passali D., Bellusi L., Damiani V., Ciprandi G. A comparison between mometasone furoate nasal spray and intranasal glycyrrhetic acid in patients with allergic rhinitis: a preliminary study in clinical practice. *Acta Biomed*. 2020 Feb 17; 91 (1-S): 65-72.
257. Sencu E., Sencu N., Eșanu R., Vorotila C., Panfil A. Aspecte de conduită terapeutică în tratamentul rinossinuzitelor alergice. *Anale Științifice USMF "Nicolae Testițanu"*. 2011; 4(12): 400-404.
258. Dejaco D., Riedl D., Huber A., Moschen R., Giotakis A.I., Bektic-Tadic L., Steinbichler T., Kahler P. and Riechelmann H. The SNOT-22 factorial structure in European patients with chronic rhinosinusitis: new clinical insights. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019; 276(5): 1355–1365.
259. Piccirillo JF, Haiduk D, Yonan A, Thawley C. Psychometric and clinimetric validity of the 31-item rhinosinusitis outcome measure (RSOM-31) *Am J Rhinol Allergy*. 1995;9(6):297–306.
260. Fokkens WJ, Lund V., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE
la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor
la teza de doctor în științe medicale,
cu tema ”Funcția epiteliului mucociliar la pacienții cu fungus ball al sinusului maxilar”
realizată în cadrul Catedrei de Otorinolaringologie,
a dnei Gariuc Lucia
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

✓ **Compendiu didactic:**

1. Sandul A., Sarafoleanu C., **Gariuc L.** Actualități contemporane în rinologie. Editura Bons 2019, 196 pag.

✓ **Articole în reviste științifice peste hotare:**

• **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale**

2. **Gariuc L.**, Sandul A. Invasive fungal rhinosinusitis. *Romanian Journal of Rhinology*. 2019; 9 (33) /ISSN 2069-6523: 13-19.
3. **Gariuc L. (Cojocari)**, Sandul A. Noninvasive fungal rhinosinusitis. *Romanian Journal of Rhinology*. 2017; 7 (26)/ ISSN 2069-6523: 75-84.

✓ **articole în reviste din străinătate recenzate**

4. **Gariuc L.** Non invasive fungal rhinosinusitis. Allergic fungal rhinosinusitis. *Folia Otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae*. 2019; 2 (25)/ISSN 2310-3825: 59-66.

• **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

✓ **articole în reviste de categoria B**

5. **Gariuc L.** Rinosinuzitele fungice. *Moldovan Journal of Health Sciences (Revista de Științe ale Sănătății din Moldova)*. 2019; 2 (19)/ISSN 2345-1467: 90-109.
6. **Gariuc L. (Cojocari)**, Sandul Alexandru. Fungal rhinosinusitis: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Moldovan Medical Journal*. 2018; 2 (61)/ISSN 2537-6381: 43-50.
7. **Gariuc L. (Cojocari)**, Sandul A. Rinosinuzitele fungice non-invazive. Colonizare locală cu fungi saprofizi și fungus ball. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; 3 (55)/ISSN 1024-7696: 176-180.
8. **Gariuc L. (Șciurov)**, **Sandul Alexandru**. Noțiuni generale de anatomie clinică, fiziologie și fiziopatologie rinosinuzală. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016, nr. 3, p. 214-219. ISSN 1024-7696.

9. **Gariuc (Șciurov) Lucia.** Rinosinuzitele fungice: aspecte generale de etiologie, fiziopatologie, diagnostic și tratament. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2016, nr. 3, p. 227- 231. ISSN 1024-7696.

• **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

10. **Gariuc L. (Cojocari), Sandul A.** Function of the mucociliary epithelium in patients with maxillary fungus ball. *Abstract book of 42-nd Conventus Societas Latina. 4-th Congress of the Romanian Rhinologic Society.* Sinaia, Romania, 6-9 september, 2017, p. 10-11. ISSN: 2069-6523
11. **Gariuc L. (Cojocari).** Funcția epiteliului mucociliar la pacienții cu fungus ball al sinusului maxilar. *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători. USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova, 2017, p. 114. ISBN: 978-9975-82-064-6*
12. **Gariuc L.** Fungal rhinosinusitis- why do I like it? *Abstract book of the 5th Congress of the Romanian Rhinology Society.* Eforie Nord, Romania, 4-7 septembrie, 2019, p. 197. DOI: <https://doi.org/10.2478/rjr-2019-0026>

• **Participări cu comunicări la foruri științifice:**

✓ **internaționale**

13. **Gariuc L.** Fungal rhinosinusitis- why do I like it? *5th Congress of the Romanian Rhinology Society.* Eforie Nord, Romania, 4-7 septembrie, 2019.
14. **Gariuc L., Sandul A., Karpischenko S.** Mucociliary epithelium activity in patients with fungus ball of the maxillary sinus. *XXX Marius S. Plouzhnikov International Conference of Young Otorhinolaryngologists.* Sankt Petersburg, Federatia Rusă, 23 may 2018 – premiată cu locul I in categoria Rinologie.
15. **Gariuc L. (Cojocari), Sandul A.** Function of the mucociliary epithelium in patients with maxillary fungus ball. *42-nd Conventus Societas Latina. 4-th Congress of the Romanian Rhinologic Society.* Sinaia, Romania, 6-9 september, 2017.
16. **Gariuc L. (Șciurov), Sandul A.** Rolul epiteliului mucociliar al mucoasei nazale în patologiile inflamatorii rinosinuzale. *Conferința de primăvară "Tehnologii inovative în diagnosticul și tratamentul patologiilor alergice și ORL".* Odesa, Ucraina, 16-17 mai, 2016.

✓ **naționale**

17. **Gariuc L., Sandul A.** Fungal rhinosinusitis: key moments. *Conferința națională ORL cu participare internațională "Updates in the diagnosis and treatment of ENT diseases".* Chișinău, Moldova, 17 mai, 2019.

18. **Gariuc L.** Funcția epiteliului mucociliar la pacienții cu fungus ball al sinusului maxilar. *Conferința Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Chișinău, Moldova, 17 octombrie, 2019.*
19. **Gariuc L. (Cojocari), Sandul A.** Limitările diagnostice în rinosinuzitele fungice. *Conferința națională ORL cu participare internațională "Noutăți în rinologie – ediția a II-a". Chișinău, Moldova, 5 octombrie, 2018.*
20. **Gariuc L. (Cojocari).** Schimbările histomorfologice ale mucoasei sinusale maxilare la pacienții cu fungus ball. *Conferința Zilelor Universității consacrată Anului Nicolae Testemițanu, Chișinău, Moldova, 18 octombrie 2018.*
21. **Gariuc L. (Cojocari), Sandul A.** Funcția epiteliului mucociliar la pacienții cu fungus ball al sinusului maxilar. *Conferința Zilelor Universității consacrată Anului Nicolae Testemițanu, Chișinău, Moldova, 19 octombrie, 2017.*
22. **Gariuc L. (Cojocari).** Funcția epiteliului mucociliar la pacienți cu fungus ball al sinusului maxilar. *Conferința științifico-practică moldo-română a tinerilor medici ORL. Aniversarea celor 90 de ani de la nașterea academicianului Nicolae Testemițanu, Chișinău, Moldova, 27 aprilie 2017.*

Autor: Gariuc Lucia



MINISTERUL SĂNĂȚĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI
SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN „Timofei Moșneaga”

MD2020, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 28. Tel.: +373 2272-85-85, 40-36-00, 40-35-05 fax: +3732272-90-33,
http://www.scr.md, e-mail: scr@ms.md

Nr. 12/2146 din 14.09.2020
La nr. _____ din _____

“Aprob”
Director IMSP Spitalul Clinic Republican
„Timofei Moșneaga”,
Unceșă Andrei

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea metodei de implementare:** “Utilizarea fitopreparatului Sinupret extract în protocolul de tratament al rinosinuzitei fungice non-invazive: *fungus ball* al sinusului maxilar”.
2. **De cine a fost propusă:** Lucia Gariuc, Alexandru Sandul, catedra Otorinolaringologie, USMF „Nicolae Testemițanu”.
3. **Unde a fost implementată:** IMSP Spitalul Clinic Republican “Timofei Moșneaga”, secția Chirurgie funcțională, fonoaudiologie și recuperare în Otorinolaringologie.
4. **Anul implementării:** 2020
5. **Numărul investigațiilor:** 50
6. **Rezultatele folosirii metodei:** Utilizarea fitopreparatului Sinupret extract permite eficientizarea tratamentului postoperator în *fungus ball* al sinusului maxilar.
7. **Eficacitatea implementării:** Metoda propusă stimulează capacitatea regenerativă a epiteliului mucociliar nazal postoperator, micșorând durata perioadei de recuperare clinică și permite obținerea în dinamică a rezultatelor mai bune respectiv indicilor calității vieții pacienților.
8. **Este recomandată:** De a fi utilizată pentru tratamentul rinosinuzitei fungice non-invazive: *fungus ball* al sinusului maxilar. Metoda permite ameliorarea calității vieții pacienților tratați prin chirurgie funcțională endoscopică rinosinuzală.

Responsabil pentru implementare
Șef secție ORL
Dr.hab șt.med.

Sergiu Vetrician



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI
SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN „Timofei Moșneaga”

MD5025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu 29. Tel.: +373 2272-55 82; 45-36-00; 40-35-33 Fax: +3732172-90-33.
http://www.ier.md, e-mail: ier@ms.md

Nr. 12/2145 din 14.09.2020
La nr. _____ din _____

„Aprob”
Director IMSP Spitalul Clinic Republican
„Timofei Moșneaga”,
Ulceniță Andrei

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea metodei de implementare:** „Utilizarea videomicroscopiei optice în examinarea activității dinamice a epitelului mucociliar nazal și protocolul ce diagnostic al rinosinuzitei fungice non-invazive: *fungus ball* al sinusului maxilar”.
2. **De cine a fost propusă:** Lucia Gariuc, Alexandru Sandul, catedra Otorinolaringologie, USMF „Nicolae Testemițanu”.
3. **Unde a fost implementată:** IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, secția Chirurgie funcțională, fonoaudiologie și recuperare în Otorinolaringologie.
4. **Anul implementării:** 2020
5. **Numărul investigațiilor:** 60
6. **Rezultatele folosirii metodei:** Utilizarea videomicroscopiei optice permite eficientizarea diagnosticului în *fungus ball* al sinusului maxilar cu monitorizarea activității dinamice a epitelului mucociliar nazal.
7. **Eficacitatea implementării:** Metoda propusă permite diagnosticarea activității dinamice a epitelului mucociliar la pacienții cu rinosinuzită fungică non-invazivă: *fungus ball* al sinusului maxilar și permite monitorizarea restabilirii activității dinamice a epitelului mucociliar nazal postoperator.
8. **Este recomandat:** De a fi utilizată pentru diagnosticul rinosinuzitei fungice non-invazive: *fungus ball* al sinusului maxilar. Metoda permite diagnosticarea deficienței mucociliare nazale și monitorizarea restabilirii activității dinamice nazale postoperator.

Responsabil pentru implementare
Șef secție ORL
Dr.hab șt.med.

Sergiu Vetrician



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI
SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN „Timofei Moșneaga”

MD02/25, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29. Tel.: +373 2252-85-85; 40-36-00; 40-33-55. Fax: +373 2252-500-11.
<http://www.ssr.md> e-mail: sc@ssr.md

Nr. 12/2194 din 14.09.2020
La nr. _____ din _____

„Aprob”

Director IMSP Spitalul Clinic Republican
„Timofei Moșneaga”,
_____ Uneaș Andrei

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea metodei de implementare:** „Utilizarea metodei histomorfologice la pacienții cu *fungus ball* al sinusului maxilar pentru aprecierea agentului etiologic și riscurilor de metaplazie scuamo-celulară sinuzală”.
2. **De cine a fost propusă:** Lucia Gariuc, Alexandru Sandul, catedra Otorinolaringologie, USMF „Nicolae Testemițanu”.
3. **Unde a fost implementată:** IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, secția Chirurgie funcțională, fonoaudiologie și recuperare în Otorinolaringologie.
4. **Anul implementării:** 2020
5. **Numărul investigațiilor:** 60
6. **Rezultatele folosirii metodei:** Utilizarea metodei histomorfologice permite eficientizarea diagnosticului în *fungus ball* al sinusului maxilar cu stabilirea corectă a agentului etiologic și modificărilor histomorfologice sinuzale.
7. **Eficacitatea implementării:** Metoda propusă permite diagnosticarea etiologică fungică și histomorfologică la pacienții cu *fungus ball* al sinusului maxilar pentru aprecierea riscurilor de metaplazie scuamo-celulară și monitorizare clinică corespunzătoare postoperatorie.
8. **Este recomandată:** De a fi utilizată pentru diagnosticul etiologic și histomorfologic al rinosinuzitei fungice non-invasive: *fungus ball* al sinusului maxilar. Metoda permite diagnosticarea agentului fungic etiologic și aprecierea riscurilor de metaplazie scuamo-celulară nazală.

Responsabil pentru implementare
Șef secție ORL
Dr.hab.șt.med.

Sergiu Vetrican

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnatul, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Gariuc Lucia

10.06.2020