

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL
REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris
C.Z.U: 616.211/.216-002-006.5-036.12:612.015.39(043.2)

ISTRATENCO ALA

**IMPACTUL STRESULUI OXIDATIV ÎN PATOGENIA
RINOSINUZITEI CRONICE POLIPOASE**

321.16 - OTORINOLARINGOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Cabac Vasile,
doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

Consultant științific:

Vișnevschi Anatolie,
doctor habilitat în științe medicale,
conferențiar universitar

Autorul:

Istratenco Ala

CHIȘINĂU, 2021

© Istratenco Ala 2021

CUPRINS

ADNOTARE	5
LISTA FIGURILOR	8
LISTA ABREVIERILOR.....	10
INTRODUCERE	12
1. CONSIDERAȚII ASUPRA INTERVENȚIEI STRESULUI OXIDATIV ȘI INFLAMAȚIEI ÎN PATOGENIA RINOSINUZITEI CRONICE POLIPOASE.....	19
1.1 Rinosinuzita cronică polipoasă: considerații fiziopatologice, clinico-diagnostice, histopatologice și terapeutice.....	19
1.1.1 <i>Aspecte epidemiologice, clinico-diagnostice și histopatologice ale rinosinuzitei cronice polipoase</i>	<i>19</i>
1.1.2 <i>Concepte moderne fiziopatologice ale rinosinuzitei cronice polipoase. Rolul inflamației.....</i>	<i>23</i>
1.1.3 <i>Abordări contemporane de tratament al rinosinuzitei cronice polipoase: unde ne aflăm?</i>	<i>32</i>
1.2 Stresul oxidativ: aspecte fiziopatologice și implicații în rinosinuzita cronică polipoasă.....	38
1.2.1 <i>Stresul oxidativ: sisteme oxidante/antioxidante, surse de proveniență și mecanisme de injurie</i>	<i>38</i>
1.2.2 <i>Implicarea stresului oxidativ și inflamației oxidative în patogenia rinosinuzitei cronice polipoase</i>	<i>40</i>
1.2.3 <i>Influența unor tratamente medicamentoase asupra statutului oxidant/antioxidant în rinosinuzita cronică.....</i>	<i>44</i>
1.3 Sinteza capitolului 1.....	45
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE.....	47
2.1 Etapizarea studiului.....	47
2.2 Metodologia studiului analitic caz-control	48
2.3 Metodele de investigare aplicate pe itinerarul cercetării	51
2.4 Analiza statistică a rezultatelor	58
2.5 Caracterizarea generală a loturilor de pacienți incluși în studiu.....	61
2.6 Sinteza capitolului 2.....	62
3. EVALUAREA MARKERILOR STRESULUI OXIDATIV, SISTEMULUI ANTIOXIDANT, DERIVAȚILOR OXIDULUI NITRIC ȘI PATTERN-ULUI INFLAMATOR	64
3.1 Determinarea statutului oxidant și antioxidant la pacienții incluși în studiu.....	64
3.2 Estimarea impactului statutului oxidant și antioxidant ca factor de risc în rinosinuzita cronică polipoasă	69
3.3 Aprecierea derivaților oxidului nitric la pacienții incluși în studiu	71
3.4 Estimarea profilului citokinic. Determinarea unor citokine proinflamatorii	73
3.5 Estimarea profilului citokinic. Determinarea unor citokine antiinflamatorii.....	75
3.6 Relevanța rezultatelor obținute	75

3.7	Sinteza capitolului 3.....	91
4.	CORELAREA MANIFESTĂRILOR CLINICE ȘI CALITĂȚII VIEȚII CU MARKERII STRESULUI OXIDATIV, SISTEMULUI ANTIOXIDANT ȘI PATTERN-UL INFLAMATOR	93
4.1	Cuantificarea aspectelor clinico-funcționale și calității vieții pacienților din loturile de studiu	93
4.2	Corelarea markerilor stresului oxidativ și sistemului antioxidant cu aspectele clinico-funcționale și scorul calității vieții.....	99
4.3	Corelarea valorilor citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii cu aspectele clinico-funcționale ale pacienților incluși în studiu	100
4.4	Corelarea valorilor citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii cu markerii stresului oxidativ	102
4.5	Relevanța rezultatelor obținute	103
4.6	Sinteza capitolului 4	109
5.	CUANTIFICAREA ASPECTELOR HISTOPATOLOGICE ALE MUCOASEI RINOSINUZALE CU PATTERN-UL INFLAMATOR ȘI STRESUL OXIDATIV ÎN POLIPOZĂ NAZALĂ	110
5.1	Descrierea aspectului histopatologic al speciemenelor de țesut prelevate de la pacienții cu polipoză nazală	110
5.2	Distribuirea pattern-ului inflamator în polipii nazali în dependență de aspectul lor histopatologic.....	110
5.3	Determinarea markerilor stresului oxidativ în polipii nazali în dependență de aspectul lor histopatologic.....	114
5.4	Relevanța rezultatelor obținute	117
5.5	Sinteza capitolului 5.....	119
	CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	121
	BIBLIOGRAFIE	124
	ANEXA 1. Chestionarele de evaluare a pacienților incluși în studiu	139
	ANEXA 2. Caracteristica loturilor de studiu	142
	ANEXA 3. Estimarea statutului oxidant/antioxidant și profilului citokinic	143
	ANEXA 4. Analiza corelațională dintre manifestările clinice și indicii de laborator.....	146
	ANEXA 5. Aspectul histopatologic cuantificat cu stresul oxidativ și profilul inflamator	152
	ANEXA 6. Acte de implementare a rezultatelor obținute (Certificate de inovator).....	153
	ANEXA 7. Acte de implementare a rezultatelor în practică.....	156
	DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	159
	CV-ul AUTORULUI	160

ADNOTARE

Istratenco Ala. „Impactul stresului oxidativ în patogenia rinosinuzitei cronice polipoase”.
Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2021.

Structura tezei: introducere, 5 capitole, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 239 titluri, 123 pagini text de bază, 30 tabele, 39 figuri, 7 anexe. Rezultatele obținute sunt publicate în 14 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: rinosinuzita cronică polipoasă, polipoza nazală, stres oxidativ, oxidanți, antioxidanți, citokine proinflamatorii, citokine antiinflamatorii, endotip.

Domeniul de studiu: otorinolaringologie.

Scopul studiului: Cercetarea implicației stresului oxidativ (SO) și inflamației oxidative în patogenia rinosinuzitei cronice polipoase (RSCP) în vederea optimizării atitudinii terapeutice.

Obiectivele tezei: Aprecierea valorilor serice și rinosinuzale ale markerilor SO, sistemului antioxidant, derivaților oxidului nitric (DNO) și profilului citokinic pro- și antiinflamator la pacienții incluși în studiu; Estimarea manifestărilor clinico-funcționale și calității vieții pacienților incluși în studiu și corelarea lor cu valorile markerilor SO, sistemului antioxidant, DNO și pattern-ului inflamator; Relevarea asocierii dintre profilul citokinic și markerii SO, sistemului antioxidant și DNO la pacienții incluși în studiu; Stabilirea modificărilor histopatologice ale mucoasei rinosinuzale și corelarea lor cu valorile markerilor SO, sistemului antioxidant și pattern-ul inflamator; Elucidarea rolului SO și inflamației oxidative în RSCP, în vederea optimizării managementului și atitudinii terapeutice.

Noutatea și originalitatea științifică: A fost realizat un studiu complex, retrospectiv-prospectiv, caz-control pentru stabilirea impactului SO și inflamației oxidative în patogenia RSCP cu elucidarea corelației dintre SO, sistemul antioxidant, DNO și aspectele clinico-funcționale și calitatea vieții pacienților, precum și stabilirea în premieră a endotipului predominant de RSCP în Republica Moldova prin evaluarea pattern-ului inflamator seric și tisular și cuantificarea aspectelor histologice ale mucoasei rinosinuzale.

Problema științifică importantă soluționată din domeniul respectiv: Studiul a demonstrat impactul SO și inflamației oxidative, ca factor de risc, în patogenia RSCP. S-a stabilit tipul inflamației predominante, respectiv endotipul predominant pentru Republica Moldova, cea ce prezintă interes în strategiile terapeutice și pronosticul recurențelor.

Semnificația teoretică: Studiul reprezintă un suport științific important, ce orientează spre noi direcții de cercetare în domeniu, legate de diagnosticul endotipurilor RSC și tratamentul medicamentos-țintit al pacienților cu RSCP.

Valoarea aplicativă a lucrării: Rezultatele cercetării se vor utiliza în planificarea măsurilor de profilaxie a recurențelor RSCP, precum și a managementului terapeutic oportun al pacienților cu RSCP și comorbidități, ce induc „dificultatea de a trata”.

Rezultatele cercetării au fost implementate în activitatea specialiștilor practicieni din cadrul secțiilor și cabinetelor consultative de otorinolaringologie, oferind suport metodologic în tratamentul pacienților cu RSCP, precum și în activitatea didactică a Catedrei de otorinolaringologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Au fost înregistrate 3 acte de implementare a rezultatelor.

РЕЗЮМЕ

Истратенко Алла. «Влияние оксидативного стресса на патогенез хронического полипозного риносинусита». Диссертация кандидата медицинских наук. Кишинев, 2021.

Структура работы: введение, 5 глав, общие выводы и практические рекомендации, библиография – 239 наименований, 123 страницы основного текста, 30 таблиц, 39 рисунков, 7 приложения. Полученные результаты опубликованы в 14 научных работах.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, полипоз носа, оксидативный стресс, оксиданты, антиоксиданты, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, эндотип.

Область исследования: Оториноларингология.

Цель исследования: Исследование влияния оксидативного стресса (ОС) и воспаления на патогенез хронического полипозного риносинусита (ХПРС) с целью улучшения терапевтического подхода.

Задачи исследования: Оценка сывороточных и тканевых значений маркеров ОС, антиоксидантной системы, производных оксида азота (ПОА), про- и противовоспалительного цитокинового профиля пациентов включенных в исследование; Выявление клинико-функциональных проявлений и показателей качества жизни пациентов и их корреляции со значениями маркеров ОС, антиоксидантной системы, ПОА и воспалительным паттерном; Выявление связи между профилем цитокинов и маркерами ОС, антиоксидантной системы и ПОА у пациентов включенных в исследование; Установление гистологических изменений слизистой риносинусальной оболочки и их корреляция со значениями маркеров ОС, антиоксидантной системы и воспалительным паттерном; Выяснение роли ОС и воспаления в ХПРС для улучшения терапевтического подхода.

Новизна и оригинальность исследования: Было проведено комплексное ретроспективно-проспективное исследование случай-контроль для установления влияния ОС и воспаления на патогенез ХПРС с выяснением корреляции между ОС, антиоксидантной системы, ПОА, воспалительным паттерном и клинико-функциональными аспектами и качеством жизни пациентов, а также для установления впервые в Республике Молдова преобладающего эндотипа ХПРС путем оценки сывороточных и тканевых показателей цитокинового профиля и квантификации гистологических аспектов слизистой риносинусальной оболочки.

Научная проблема, решенная в данной области: Исследование продемонстрировало влияние ОС и воспаления как одного из основных факторов риска патогенеза ХПРС. Был установлен тип преобладающего воспаления и, соответственно, преобладающий эндотип для Республики Молдова, который представляет интерес для терапевтических стратегий и прогноза рецидивов.

Теоретическое значение. Исследование представляет собой важное научное содействие, которое ориентирует на новые направления исследований в этой области, связанные с диагностикой эндотипов ХПРС и целевым медикаментозным лечением.

Практическое значение работы. Результаты исследования будут использованы при планировании мер по предотвращению рецидива ХПРС, а также для своевременного терапевтического ведения пациентов с ХПРС и сопутствующими заболеваниями, которые вызывают «трудности в лечении».

Результаты исследования были внедрены в деятельность практикующих специалистов консультативных кабинетов и ЛОР отделений, оказывая методическую поддержку в лечении пациентов с ХПРС, а также в дидактической деятельности ЛОР кафедры Государственного Университета Медицины и Фармации «Николая Тестемицану». Были разработаны 3 акта по ведению результатов в медицинскую практику.

SUMMARY

Istratenco Ala. „The impact of oxidative stress in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps”. PhD thesis in medicine. Chisinau, 2021.

Structure of the thesis: introduction, 5 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography with 239 references, 123 pages of the basic text, 30 tables, 39 figures and 7 annexes. The results of the research are presented in 14 scientific publications.

Keywords: chronic rhinosinusitis with nasal polyps, nasal polyposis, oxidative stress, oxidants, antioxidants, proinflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, endotype.

Study domain: otorhinolaryngology.

Aim of the study: Research on the involvement of oxidative stress (OS) and oxidative inflammation in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in order to optimize the therapeutic attitude.

Objectives: Assessment of serum and sinonasal markers of OS, antioxidant system, nitric oxide derivatives (NOD) and pro- and anti-inflammatory cytokines; Estimation of clinical and functional manifestations, and quality of life of patients and their correlation with the markers of OS, antioxidant system, NOD and inflammatory pattern; Finding of the association between the inflammatory pattern and markers of OS, antioxidant system and NOD; Determination of the histopathological changes of the sinonasal mucosa and their correlation with the markers of OS, antioxidant system and the inflammatory pattern; Elucidation of the role of OS and inflammation in CRSwNP in order to optimize the therapeutic attitude.

Novelty and scientific originality: A complex retrospective-prospective case-control study was performed to establish the impact of OS and oxidative inflammation in the pathogenesis of CRSwNP including the elucidation of the correlation between OS, antioxidant system, NOD, the inflammatory pattern and clinical and functional aspects, and quality of life of patients. It was established the predominant endotype of CRSwNP for the first time in the Republic of Moldova by evaluating serum and tissue cytokine profile and by quantifying the histopathological aspects of the sinonasal mucosa.

Scientific problem solved in the respective field. The study demonstrated the impact of OS and oxidative inflammation on the pathogenesis of CRSwNP. The type of predominant inflammation was established, respectively the predominant endotype for the Republic of Moldova, which is of interest in therapeutic strategies and the prognosis of recurrences.

The theoretical significance of the study. The study represents an important scientific support, which opens ways towards new research directions in the field, related to the diagnosis of CRS endotypes and the targeted drug treatment of patients with CRSwNP.

Applicative value of the study. The research results will be used in the planning of measures for the prophylaxis of CRSwNP recurrences, as well as the optimal therapeutic management of patients with CRSwNP and comorbidities, which induce "difficulty to treat".

Scientific results are implemented in the activity of otorhinolaryngologists from ENT (Ear Nose Throat) departments and consultative offices, providing methodological support in the treatment of patients with CRSwNP, as well as in the didactic activity of the Department of Otorhinolaryngology of State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemitanu". Three acts of implementation of our results were recorded.

LISTA FIGURILOR

Fig. 1.1. Sumarizarea patogeniei RSCP [79].....	25
Fig. 1.2. Mecanisme posibile de implicare a celulelor imune și mediatorilor săi în patogenia RSCP eozinofilice, non-eozinofilice și fără PN [82]	28
Fig. 1.3. Reprezentarea schematică a inflamației de tip 1 în mucoasa sinonazală [58]	30
Fig. 1.4. Reprezentarea schematică a imunității înnăscute la nivel sinonazal cu generarea fiziologică de SRO și SRN [85].....	42
Fig. 2.1. Etapizarea studiului.....	47
Fig. 2.2. Design-ul studiului.....	49
Fig. 2.3. Scala vizual analogă.....	51
Fig. 2.4. Polipi nazali prelevați în timpul FESS (a); Polipi nazali fixați în formol de 10% (b)	54
Fig. 3.1. Distribuția valorilor concentrației MDAs și MDA _t în loturile de studiu	64
Fig. 3.2. Distribuția valorilor AOPPs și AOPP _t în loturile de studiu.....	65
Fig. 3.3. Distribuția valorilor AAOTs și AAOT _t în loturile de studiu	66
Fig. 3.4. Distribuția valorilor activității SODs și SOD _t în loturile de studiu	66
Fig. 3.5. Distribuția valorilor activității CATs și CAT _t în loturile de studiu	67
Fig. 3.6. Distribuția valorilor GSHs în loturile de studiu	67
Fig. 3.7. Distribuția valorilor activității GPOs și GPOT în loturile de studiu	68
Fig. 3.8. Distribuția valorilor activității GSTs și GST _t în loturile de studiu	68
Fig. 3.9. Distribuția valorilor activității GRs și GR _t în loturile de studiu	69
Fig. 3.10. Distribuția expușilor și neexpușilor la AO (A) și AAO (B) în loturile de studiu	70
Fig. 3.11. Distribuția valorilor nivelului de NOs și NO _t în loturile de studiu.....	72
Fig. 3.12. Distribuția valorilor nivelului de NO ₂ ⁻ +NO ₃ ⁻ s și NO ₂ ⁻ +NO ₃ ⁻ t în loturile de studiu	73
Fig. 3.13. Distribuția valorilor nivelului de IL-6 serică în loturile de studiu	74
Fig. 3.14. Distribuția valorilor nivelului de IL-1β și TNF-α tisular în loturile de studiu	74
Fig. 3.15. Distribuția valorilor nivelului de IL-10 și TGF-β tisular în loturile de studiu	75
Fig. 4.1. Distribuția valorilor scorului VAS pentru obstrucția nazală (A), pentru rinoree (B), pentru tulburările olfactive (C) și scorului SNOT-22 (D) în loturile de studiu	95
Fig. 4.2. Ponderea deviației septului nazal în loturile de studiu (A); Formele de sept nazal deviat în loturile de studiu (B).....	96
Fig. 4.3. Repartiția tulburărilor de miros în loturile de studiu.....	97
Fig. 4.4. Caracterizarea aspectului foselor nazale (FN) la examenul endoscopic la pacienții cu polipi nazali (PN).....	97

Fig. 4.5. Analiza corelațională dintre scorul VAS pentru obstrucția nazală, tulburările de miros, scorul SNOT-22 și scorul Lund-Kennedy (LK), și Lund-Mackay (LM).....	98
Fig. 4.6. Corelații pozitive și negative dintre unele semne clinice și MDA, SOD, CAT și NO	100
Fig. 5.1. Distribuția tipurilor de polipi nazali în dependență de infiltratul celular în RSCP	110
Fig. 5.2. Nivelul mediu de TNF- α în cele trei tipuri de polipi nazali.....	111
Fig. 5.3. Concentrația medie de IL-6 în cele trei tipuri de polipi nazali	112
Fig. 5.4. Concentrația medie de IL-1 β în cele trei tipuri de polipi nazali	113
Fig. 5.5. Concentrația medie de TGF- β în cele trei tipuri de polipi nazali.....	113
Fig. 5.6. Concentrația medie de IL-10 în cele trei tipuri de polipi nazali	114
Fig. 5.7. Concentrația medie de MDA în cele trei tipuri de polipi nazali	115
Fig. 5.8. Concentrația medie de AOPP în cele trei tipuri de polipi nazali	116
Fig. 5.9. Concentrația medie a AAOT în cele trei tipuri de polipi nazali	116
Fig. 5.10. Activitatea SOD în cele trei tipuri de polipi nazali.....	117

LISTA ABREVIERILOR

AAO	Activitatea antioxidantă
AAOT	Activitatea antioxidantă totală
AB	Antibiotice
ADN	Acid dezoxiribonucleic
AO	Activitatea oxidantă
AOAH	Aciloxiacil hidrolaza
AOPP	Produși proteici de oxidare avansată
AST	Alcohol Sniff Test
BAFF	Factorul de activare a limfocitelor B (B-cell activating factor)
CAT	Catalaza
CC16	Clara cell protein-16
CI	Interval de încredere (Confidence interval)
CT	Tomografia computerizată (Computed tomography)
CUPRAC	Cupric reducing antioxidant capacity
DC	Celulă dendritică (Dendritic cell)
DNO	Derivații oxidului nitric
DSN	Deviația septului nazal
DTNB	Acid ditiobisnitrobenzoic
ECP	Proteina cationică eozinofilică (Eosinophil cationic protein)
EM	Eritromicina
EMT	Tranziția epitelial-mezenchimală (Epithelial-mesenchymal transition)
EP ₃ OS	Ghid de Referință European în Rinosinuzită și Polipoza nazală (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps)
ES	Eroarea standard
ESS/FESS	Chirurgia endoscopică/funcțional-endoscopică sinuzală (Endoscopic/Functional Endoscopic Sinus Surgery)
GCS	Glucocorticosteroizi
GPO	Glutationperoxidaza
GR	Glutationreductaza
GSH	Glutation
GST	Glutation-S-transferaza
HC	Hipertrofia de cornete
HLA	Antigen leucocitar uman (Human Leukocyte Antigen)
ICAM-1	Molecule de adezie intercelulară-1 (Intercellular adhesion molecule-1)
IFN	Interferon
Ig	Imunoglobulină
IL	Interleukină
ILC	Celule limfoide înnăscute (Innate lymphoid cells)
MCC	Clearance-ul mucociliar (Mucociliary clearance)
MDA	Dialdehida malonică (Malondialdehyde)
MIF	Factor inhibitor de migrare a macrofagelor (Macrophage migration inhibitory factor)
mRNA	Acidul ribonucleic mesager (Messenger ribonucleic acid)
NF-κB	Factorul nuclear kappa B (Nuclear factor kappa B)
NO	Oxid nitric
NO ₂ ⁻ +NO ₃ ⁻	Nitriți și nitrați
NOS	Nitric oxid sintetaza
OR	Odds ratio

OSI	Indice de stres oxidativ (Oxidative Stress Index)
OSM	Oncostatina M
PLUNC	Palate, Lung, Nasal Epithelial Clone
PN	Polipoza nazală
RANTES	Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed, and Secreted
GA ² LEN	Global Allergy and Asthma European Network
NBT	Tetrazolium nitroblue
RL	Radicali liberi
RMN	Rezonanța magnetică nucleară
RSC	Rinosinuzită cronică
RSCP	Rinosinuzită cronică polipoasă
RXM	Roxitromicina
SAG	Superantigene
SCCs	Celule solitare chemosensorii (Solitary chemosensory cells)
SN	Stres nitrozativ
SNOT-22	Sino-Nasal Outcome Test - 22
SO	Stres oxidativ
SOD	Superoxid dismutaza
SRN	Specii reactive de nitrogen
SRO	Specii reactive de oxigen
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
T reg	Limfocite T reglatorii
TAS	Statut antioxidant total (Total Antioxidant Status)
TGF	Factor de creștere transformator (Transforming growth factor)
Th	Limfocite T helper
TLR	Toll like receptor
TNF- α	Factor de necroză tisulară- α (Tumor Necrosis Factor- α)
TNSS	Scor total de simptome nazale (Total nasal symptom score)
TOS	Statut oxidant total (Total Oxidant Status)
TSLP	Limfopietina timică stromală (Thymic stromal lymphopietin)
U.C	Unități convenționale
VAS	Scala vizuală analogă (Visual Analogue Scale)
VEGF	Factor de creștere vascular endotelial (Vascular endothelial growth factor)
vs	Versus
XO	Xantin oxidaza
α -SMA	Actina mușchilor netezi- α (α -smooth muscle actin)
\$	Dolari
4-NHE	4-hidroxi-2-nonenal

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Rinosinuzita cronică polipoasă (RSCP) sau altfel numită Polipoza nazală (PN) este atribuită grupului de rinosinuzită cronică (RSC), ce întrunește mai multe fenotipuri și patologii inflamatorii ale nasului și sinusurilor paranasale. Deci, RSCP este considerată o patologie inflamatorie a mucoasei rinosinuzale, soldată cu formarea polipilor nazali - niște formațiuni pediculate benigne, rebele deseori la tratament, manifestându-se printr-o rată mare de recurență.

RSCP reprezintă o problemă majoră de sănătate, frecvent întâlnită în practica otorinolaringologică. Conform datelor literaturii de specialitate, prevalența RSCP în populația generală variază de la 1-4% [1-5]. În studiile efectuate pe cadavre prevalența RSCP atinge 40-42% [3]. În structura morbidității patologiei organelor ORL, frecvența RSCP recidivante constituie conform unor date 20-40% [5-7]. Aproximativ 20% pacienți se prezintă cu patologie necontrolată, în pofida tratamentului medicamentos și ablației chirurgicale moderne [6].

RSCP este considerată ca și cea mai severă manifestare a rinosinuzitei, reprezentând un stadiu final al inflamației cronice a peretelui lateral al cavității nazale, care se manifestă clinic prin obstrucție nazală, rinoree anterioară/posterioară, hiposmie/anosmie, cefalee, infecții respiratorii recurente, dereglări de somn [3, 8-11]. RSCP induce un impact negativ semnificativ asupra calității vieții [11, 12], manifestându-se prin efecte socio-economice enorme. Pacienții cu RSCP manifestă diverse dereglări de somn într-o proporție semnificativ de mare (60-75%) comparativ cu populația generală (8-18%). Dereglările de somn conduc la un declin considerabil al calității vieții, fiind responsabile de afectarea funcției cognitive și apariția depresiei [13]. Conform rezultatelor studiului GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network), probleme de somn au fost raportate la 50-90% pacienți cu RSC, acestea intensificându-se odată cu severitatea bolii și manifestându-se prin creșterea riscului de a sforăi, dificultatea de a induce somnul, dificultatea de a-l menține, treziri nocturne, treziri precoce matinale și somnolență excesivă pe parcursul zilei [12].

Costurile anuale pentru tratamentul medicamentos al RSC ating aproximativ 8,3 miliarde\$, conform datelor mai multor studii [11, 14, 15]. Cu ocazia RSC se efectuează aproximativ 18,3 milioane de vizite la medic [16]. Anual în SUA sunt efectuate aproximativ 250000 intervenții chirurgicale, care au un cost mediu de 7700\$ per pacient. Costul indirect, legat de pierderea zilelor de muncă, este cu mult mai mare decât cel direct, fiind estimat la 73 milioane zile de activitate restricționată. RSCP afectează calitatea vieții pacienților mai mult decât alte patologii cronice cum

ar fi insuficiența cardiacă congestivă, boala coronariană, bronhopneumopatia cronică obstructivă [11, 14, 15].

Tratamentul RSCP reprezintă o problemă medicală de mare actualitate. Tratamentul existent al RSCP rămâne a fi unul nesatisfăcător, procesul patologic exprimându-se printr-o tendință mare de recidivare, estimată la 20-40% [5–7]. RSCP trebuie abordată primar ca o patologie cu posibilitatea de a fi tratată medicamentos, tratamentul chirurgical ameliorând starea și facilitând medicația nazală. Unica metodă de tratament medicamentos cu eficacitate demonstrată este reprezentată de tratamentul cu glucocorticosteroizi (GCS), dar această metodă induce o serie de reacții adverse și nu întotdeauna previne recidivarea. Pacienții cu RSCP recidivantă prezintă un răspuns limitat la tratamentul existent, astfel rămânând gravi și necontrolați terapeutic, supunându-se de nenumărate ori intervențiilor chirurgicale, care reduc și mai mult calitatea vieții. Prezența polipilor și a comorbidităților, ca astmul bronșic, patologia respiratorie exacerbată de aspirină este frecvent asociată cu „dificultatea de a trata” astfel de RSCP, considerate severe [11, 17].

Cauzele care determină persistența inflamației cronice la nivelul mucoasei rinosinuzale cu formarea polipilor nazali, ce se poate exacerba în prezența unei agresiuni bacteriene, dar care nu cedează în totalitate odată cu distrugerea germenilor microbieni nu sunt pe deplin elucidate în pofida numeroaselor cercetări remarcabile efectuate în domeniu [2, 3, 5, 7, 8, 10, 11]. Este cunoscut că RSCP este o patologie multifactorială, inflamația deținând unul din cele mai importante roluri [2–8, 10, 11, 18, 19]. În studiile recente se stipulează tot mai frecvent despre implicarea stresului oxidativ (SO) în patogenia RSCP [5, 8–10, 20–25]. Stresul oxidativ este termenul folosit pentru afecțiunile produse de speciile reactive de oxigen (SRO), care poartă un caracter distructiv și patogenetic. În esență se produce o dereglare a balanței prooxidante/antioxidante în favoarea prooxidanților și în defavoarea antioxidantilor (Sies, 1993). Dezechilibrul dintre oxidanți și antioxidanți în favoarea oxidanților duce la injuria celulelor, moartea lor, lezarea țesutului subiacent și instalarea procesului cronic inflamator [5, 26, 27]. Studiile recente stipulează și despre implicarea oxidului nitric (NO) și a speciilor reactive de nitrogen (SRN), inclusiv și a derivaților NO (DNO) în etiopatogenia mai multor boli [28], inclusiv și a RSCP [28–32].

În ultima perioadă se acordă atenție deosebită clasificării RSCP în dependență de endotipul său. De-a lungul anilor managementul RSC era condus de clasificarea fenotipică a acesteia în formele cu PN și fără PN, aceasta ghidând diagnosticul, pronosticul, algoritmul de tratament și supraveghere [33]. Cercetările din ultimul deceniu s-au axat pe problema distingerii acestor fenotipuri la nivel molecular și celular, ulterior orientându-se atenția spre managementul RSC, în dependență de aceste distingeri, care determină endotipul. Spre deosebire de clasificarea

fenotipică, categorisirea endotipică a RSC se bazează pe mecanismele patofiziologice de dezvoltare, fiind determinate de tipul inflamației sinonazale și profilul citokinic.

La nivel mondial există o eterogenitate de distribuire a endotipurilor RSC. Se estimează că RSCP cu inflamația de tip 2 reprezintă >80% cazuri în Europa și SUA [34], pe când în țările estice predomină RSCP cu inflamația de tip 1. Cauzele acestei eterogenități nu sunt pe deplin elucidate. Studiile care explorează mecanismele imunologice, endotipurile inflamatorii și biomarkerii moleculari au un potențial mai mare de a delimita efectiv subgrupurile clinic-relevante și distincte de RSC [33]. Este cert că identificarea edotipului RSC este utilă în prezicerea cursului natural al bolii, în determinarea metodei optime de tratament – medicamentos sau chirurgical și în selectarea pacienților pentru tratamentul cu remedii biologice specifice [34], inclusiv a celor cu comorbidități, ce determină așa-numita „dificultate de a trata”.

Înțelegerea mecanismelor etiopatogenetice ale RSCP preced problema depistării metodelor alternative de tratament, dar și de management. În Republica Moldova până în prezent nu s-au efectuat studii de identificare a endotipurilor predominante de RSC, inclusiv cu PN, nu s-a evaluat SO de la nivelul rinosinuzal. Stabilirea impactului SO în patogenia RSCP, precum și evaluarea relației dintre SO și tipul RSCP, credem că va aduce plusvaloare nivelului cunoașterii problemei patogeniei RSCP, cea ce va permite realizarea unor direcții noi de abordare terapeutică mai eficiente și țintite pentru pacienții cu RSCP refractară la tratamentul existent, RSCP recidivantă și asociată cu comorbidități, care determină „dificultatea de a trata”.

Scopul lucrării: Cercetarea implicației stresului oxidativ și inflamației oxidative în patogenia RSCP în vederea optimizării managementului și atitudinii terapeutice.

În concordanță cu scopul abordării actuale, teza a urmărit să înțeleagă și să descrie următoarele **obiective:**

1. Aprecierea valorilor serice și rinosinuzale ale markerilor stresului oxidativ, sistemului antioxidant, derivaților oxidului nitric și profilului citokinic pro- și antiinflamator la pacienții incluși în studiu;
2. Estimarea manifestărilor clinico-funcționale și calității vieții pacienților incluși în studiu și corelarea lor cu valorile markerilor stresului oxidativ, sistemului antioxidant, derivaților oxidului nitric și pattern-ul inflamator;
3. Relevarea asocierii dintre profilul citokinic și markerii stresului oxidativ, sistemului antioxidant și derivații oxidului nitric la pacienții incluși în studiu;
4. Stabilirea modificărilor histopatologice ale mucoasei rinosinuzale și corelarea lor cu valorile markerilor stresului oxidativ, sistemului antioxidant și pattern-ul inflamator;

5. Elucidarea rolului stresului oxidativ și inflamației oxidative în rinosinuzita cronică polipoasă, în vederea optimizării managementului și atitudinii terapeutice.

Ipoteza nulă: Proporția cazurilor expuse la factorul potențial de risc studiat – *Stresul Oxidativ*, este egală cu proporția persoanelor de control.

Sinteza metodologiei de cercetare

Pentru realizarea studiului a fost utilizată metodologia cercetărilor epidemiologice analitice de tip caz-control, retrospectiv și prospectiv. Au fost create două loturi: *Lotul cazurilor L₁*, care a inclus 43 pacienți cu RSCP; și *Lotul de control L₀*, care a inclus 43 pacienți cu deviația septului nazal (DSN) și hipertrofia de cornete (HC); Persoanele de control au fost identice cazurilor în ceea ce privește simptomul de bază - obstrucția nazală și potențialul de expunere – SO. Metodele de investigare au fost *generale* (chestionarea anamnestică), *speciale* (examinarea clinică ORL, determinarea scorului VAS (visual analog scale) pentru unele simptome, scorului SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test), funcției olfactive, examinarea endoscopică a cavității nazale și imagistică prin CT (Computed Tomography), *examenul histopatologic* al țesuturilor de ablație chirurgicală și *metode de laborator* (aprecierea nivelului seric și rinosinuzal al markerilor SO, sistemului antioxidant, DNO și unor citokine). Rezultatele au fost analizate prin utilizarea soft-ului SPSS.

Sumarul capitolelor tezei

În elaborarea tezei am pornit de la premisa că problematica patogeniei RSCP, în pofida cercetărilor cu renume de-a lungul timpului, oferă în continuare necesitatea unor noi deschideri analitice și investigative, care să conducă spre un management și tratament mai eficient.

Teza este scrisă în limba română cu titlu de manuscris. Este expusă pe 123 pagini text de bază, tehnoredactate la calculator și conține: introducere, rezumatul în limba română, rusă și engleză, lista abrevierilor, revista literaturii (capitolul I), materiale și metode de cercetare (capitolul II), 3 capitole cu rezultate proprii și discuții ale lor, concluzii și recomandări practice, bibliografie, anexe, declarația pe propria răspundere și CV-ul autorului. Bibliografia conține 239 referințe, care au contribuit semnificativ la crearea fundamentului științific în derularea cercetării. Materialul iconografic conține 30 de tabele, 39 de figuri și 7 anexe.

În compartimentul *Introducere* sunt reflectate actualitatea și importanța problemei cercetate, prin evidențierea principalelor concepte și limitări de cunoaștere, sunt formulate scopul și obiectivele studiului, este descrisă principala ipoteză nulă a cercetării, este reflectată sinteza metodologiei cercetării, rezumatul tezei pe capitole, noutatea și originalitatea științifică, problema științifică importantă soluționată din domeniul respectiv, semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, implementarea și aprobarea rezultatelor lucrării;

În capitolul 1, intitulat „**Considerații asupra intervenției stresului oxidativ și inflamației în patogenia rinosinuzitei cronice polipoase**”, este reflectat stadiul actual al cunoașterii cu privire la problema RSCP din prisma actualităților etiopatogene, clinico-diagnostice, histopatologice și atitudinii terapeutice; este reflectată noțiunea de SO și sistem antioxidant (cu aspectele sale fiziopatologice, sursele de proveniență, mecanismele de injurie), inflamație oxidativă și stres nitrozativ cu implicarea acestora în patogenia RSCP.

În capitolul 2, intitulat „**Materiale și metode de cercetare**”, sunt reflectate etapele și design-ul studiului, este descrisă metodologia studiului analitic caz-control, selectată pentru realizarea scopului și analiza ipotezei nule. În acest capitol sunt punctate principiile de selecție a materialului primar, criteriile de includere în/excludere din studiu a pacienților. Sunt descrise metodele de examinare utilizate pe itinerarul cercetării, începând cu chestionarea anamnetică, examinarea documentației medicale, chestionarea specifică pentru aprecierea severității patologiei și evaluarea calității vieții, examinarea clinică specifică a pacienților (examenul ORL, funcției olfactive, examenul endoscopic nazal și CT), examenul histopatologic al țesuturilor de ablație chirurgicală și evaluarea de laborator a markerilor SO, sistemului antioxidant, DNO și profilului citokinic. Este descris complexul metodelor de procesare statistică a datelor obținute. Este dată caracterizarea generală a loturilor de pacienți incluși în studiu.

În capitolul 3, intitulat „**Evaluarea markerilor stresului oxidativ, sistemului antioxidant, derivaților oxidului nitric și pattern-ului inflamator**”, au fost apreciate valorile serice și tisulare ale markerilor prooxidanți și antioxidanți, cu demonstrarea dezechilibrului dintre ele, precum și valorile NO și unor metaboliți ai săi - DNO. S-au comparat valorile în loturile de studiu și s-a stabilit existența diferențelor. S-a analizat rolul statutului oxidant și antioxidant ca și factor de probabilitate în dezvoltarea RSCP. S-au calculat *Odds Ratio* pentru fiecare factor de risc presupus. Prin analiza regresiei logistice s-au determinat, în afara SO și alte variabile cu maximă valoare în probabilitatea RSCP. S-a analizat relevanța SO în patogenia RSCP prin prisma rezultatelor proprii, precum și făcându-se referință la datele literaturii de specialitate. S-a estimat relevanța valorilor NO și metaboliților săi în RSCP. S-au apreciat valorile serice și tisulare ale unor citokine pro-inflamatorii și antiinflamatorii, cu compararea lor în loturile de studiu și stabilirea diferențelor statistice dintre loturi. S-au comparat valorile obținute cu celea identificate în literatura de specialitate, astfel stabilindu-se relevanța în contextul patogeniei RSCP.

În capitolul 4, intitulat „**Corelarea manifestărilor clinice și calității vieții cu markerii stresului oxidativ, sistemului antioxidant și pattern-ul inflamator**”, s-au evaluat în primul rând aspectele clinico-funcționale și calitatea vieții pacienților din loturile de studiu prin cuantificarea subiectivă și obiectivă a severității suferinței lor. Ulterior aceste date s-au corelat cu valorile

statutului prooxidant și activitatea antioxidantă, utilizându-se coeficientul Pearson r. S-a stabilit relevanța acestor rezultate prin prisma rezultatelor proprii și celor identificate în literatură. Cu ajutorul coeficientului Pearson r s-au stabilit existența corelațiilor dintre profilul citokinic și aspectele clinico-funcționale ale pacienților din studiu (VAS pentru obstrucția nazală, VAS pentru tulburările de miros, scorul total SNOT-22, scorul Lund-Kennedy și scorul Lund-Mackay), dintre profilul citokinic pro- și antiinflamator și markerii SO (prooxidanți și antioxidanți). S-a efectuat sinteza rezultatelor obținute în baza materialului propriu și prin prisma stadiului actual al cunoașterii problematicei patogeniei RSCP.

În capitolul 5, intitulat „**Cuantificarea aspectelor histopatologice ale mucoasei rinosinuzale cu pattern-ul inflamator și stresul oxidativ la pacienții cu polipoză nazală**”, este descris aspectul histopatologic al țesuturilor de ablație chirurgicală prelevate de la pacienți cu identificarea a trei tipuri de polipi nazali – alergici, fibro-inflamatori și cu hiperplazie marcată a glandelor sero-mucoase. S-a efectuat analiza comparativă dintre tipul polipilor nazali și pattern-ul inflamator, astfel stabilindu-se diferențe, ceea ce a permis atribuirea tipului de inflamație predominant – tip 1 sau tip 2 polipilor nazali, aceasta prezentând interes actual din considerentul atitudinii terapeutice. S-a efectuat analiza comparativă dintre tipul polipilor nazali și markerii SO, astfel constatându-se prezența SO în toate tipurile de polipi nazali. Capitolul conține sinteza rezultatelor proprii obținute, confruntate cu evidențe și opinii expuse în literatura de specialitate cu referire la problema abordată. Teza este încheiată cu compartimentul „**Concluzii generale și recomandări practice**”.

Noutatea și originalitatea științifică: A fost realizat un studiu complex, retrospectiv-prospectiv, caz-control pentru stabilirea impactului SO în patologia RSCP cu elucidarea corelațiilor dintre acesta și aspectele clinico-funcționale, calitatea vieții pacienților, precum și aspectele histopatologice ale specimenelor de polipi nazali. A fost stabilit în premieră endotipul predominant de RSCP în Republica Moldova prin evaluarea profilului citokinic seric și tisular și prin cuantificarea aspectelor histopatologice ale mucoasei rinosinuzale.

Problema științifică importantă soluționată din domeniul respectiv: Studiul a demonstrat impactul SO, ca factor de risc, în patologia RSCP, oxidanții de la nivelul tisular fiind mai majorați și activitatea antioxidantă mai redusă la pacienții cu RSCP comparativ cu pacienții din lotul de control. S-a stabilit tipul inflamației predominante, respectiv endotipul predominant pentru Republica Moldova, ceea ce prezintă interes pentru strategiile terapeutice, precum și pentru pronosticul recurențelor RSCP.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: Studiul realizat are un aport științific important prin alinierea cercetării autohtone la cea internațională, prezentând un suport

științific care orientează spre noi direcții de cercetare în domeniul RSC, legate de diagnosticul endotipurilor RSC și tratamentul medicamentos, ținut al pacienților cu RSCP. Rezultatele obținute ale cercetării se vor utiliza în planificarea măsurilor de profilaxie a recurențelor RSCP, precum și în inițierea unui management terapeutic oportun al pacienților cu RSCP și comorbidități, ce induc așa-numita „dificultate de a trata”.

Rezultatele cercetării au fost implementate în activitatea specialiștilor practicieni din cadrul secțiilor și cabinetelor consultative de otorinolaringologie ale IMSP SCR „Timofei Moșneaga” și IMSP SCM „Sfânta Treime”, oferind suport metodologic în tratamentul pacienților cu RSCP, precum și în activitatea didactică a Catedrei de otorinolaringologie a USMF „Nicolae Testemițanu”. Au fost înregistrate 3 acte de implementare a rezultatelor.

Aprobarea rezultatelor: Materialele tezei au fost prezentate la diferite foruri științifice naționale și internaționale: Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților, Chișinău 2016, 2017, 2019, 2020; Conferința Națională a Societății de Otorinolaringologie „Metode și tehnici contemporane de tratament și diagnostic ORL”, Chișinău, 2016; Conferința științifico-practică „Importanța clinică a tehnologiilor de laborator – actualități și perspective” din cadrul expoziției științifico-practice MoldMedizin and MoldDent, Chișinău, 2016; Congresul Național de Otorinolaringologie și Chirurgie Cervico-Facială cu Participare Internațională, România, Băile Felix, Oradea 2016; Conferința Moldo-Română a tinerilor medici, rezidenți și doctoranzi, Chișinău, 2017; Conferința științifico-practică „Probleme fundamentale ale medicinei de laborator – actualități și perspective” din cadrul expoziției științifico-practice MoldMedizin and MoldDent, Chișinău 2017; Al 42-lea Conventus ORL Latina & al 4-lea Congres al Societății Române de Rinologie, România, Sinaia, 2017; XXXth Marius Plouzhnikov International Conference of Young Otorhinolaryngologists, Санкт-Петербург, 2018; VIIIth Annual International Scientific-Practical Conference „Medicine Pressing Questions”, Azerbaijan, Baku, 2019; 5th Congress of the Romanian Rhinology Society, Eforie Nord, Constanța, România, 2019; 4th National Conference of the Romanian Association of Laboratory Medicine with International Participation, România, Târgu-Mureș, 2020;

Teza a fost discutată și aprobată în cadrul ședinței Catedrei de otorinolaringologie a USMF „Nicolae Testemițanu” din 26 noiembrie 2020 (proces verbal nr. 6) și la ședința Seminarului Științific de Profil din 17 decembrie 2020 (proces verbal nr. 1).

Publicații la tema tezei. Rezultatele obținute sunt publicate în 14 lucrări științifice, dintre care: 5 articole în reviste științifice recenzate (inclusiv 4 fără coautori), 3 articole în culegeri naționale și 9 teze ale comunicărilor științifice prezentate la foruri naționale și internaționale.

1. CONSIDERAȚII ASUPRA INTERVENȚIEI STRESULUI OXIDATIV ȘI INFLAMAȚIEI ÎN PATOGENIA RINOSINUZITEI CRONICE POLIPOASE

1.1 Rinosinuzita cronică polipoasă: considerații fiziopatologice, clinico-diagnostice, histopatologice și terapeutice

Rinosinuzita cronică polipoasă (RSCP) sau altfel-numită polipoza nazală (PN) reprezintă o problemă majoră de sănătate, frecvent întâlnită în practica otorinolaringologică. RSCP, conform ghidului de referință *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis* (EP₃OS), emis de *European Academy of Allergology and Clinical Immunology and European Rhinologic Society*, este considerată un subgrup al rinosinuzitei cronice (RSC) [35, 36].

1.1.1 Aspecte epidemiologice, clinico-diagnostice și histopatologice ale rinosinuzitei cronice polipoase

Primele înregistrări despre polipii nazali descoperite în literatura Egipteană datează aproximativ din anii 2000 Î.C. De-a lungul timpului s-au remarcat progrese semnificative în înțelegerea incidenței, epidemiologiei, fiziopatologiei, diagnosticului și tratamentului RSCP [37].

RSCP este definită ca proces inflamator al nasului și sinusurilor paranazale, caracterizat prin prezența a două sau mai multe simptome, dintre care unul ar trebui să fie obstrucția/congestia nazală sau rinoreea anterioară sau posterioară, cu prezența sau absența durerii faciale/presiunii faciale, hiposmiei sau anosmiei și fie semne endoscopice de polipoză și/sau rinoree mucopurulentă din meatul mijlociu, și/sau edemul/obstrucția mucoasă primară a meatului mijlociu, și/sau modificări la tomografia computerizată (CT) a sinusurilor paranazale - modificări ale mucoasei complexului osteomeatal și/sau ale sinusurilor [35, 38].

Deci, RSC poate fi clasificată în două subgrupuri clinice – fenotipuri, în baza prezenței sau absenței polipilor nazali [39–41]. Aceste două fenotipuri de RSC pot fi clasificate în câteva endotipuri în dependență de compoziția predominantă a citokinelor în țesuturile sinonazale [36]. Fenotipul rinosinuzitei este util pentru planificarea tratamentului, pe când endotipul oferă informații cu privire la mecanismele patofiziologice. Prin urmare, investigarea patogeniei și factorilor care amplifică inflamația mucoasei sinonazale sunt de importanță crucială pentru dezvoltarea noilor posibilități de diagnostic și tratament [36].

Conform datelor literaturii, prevalența RSCP în populația generală variază de la 1% la 4% [3, 4, 35, 42, 43], pe când în studiile de autopsie anatomo-clinică după înlăturarea completă a blocului nazo-etmoidal, prevalența RSCP s-a descoperit a fi de 40-42% [35, 43, 44]. Din aceste

studii se poate concluda, că un număr semnificativ de pacienți cu PN sau că nu simt necesitatea de a consulta medicul, sau diagnosticul de PN este subestimat [35]. Prevalența RSCP printre pacienții diagnosticați cu RSC variază de la 25% la 30% [45]. Se estimează că polipii nazali apar mai frecvent la bărbați, raportul fiind de 2:1 și prevalența lor crește la ambele sexe odată cu înaintarea în vârstă [35, 43], atingând apogeul la 40-60 ani [4, 46]. Niște studii efectuate în America de Nord și Marea Britanie relatează că bărbații au o mai mare prevalență a RSC cu PN, pe când femeile a RSC fără PN [47], deși nu există mecanisme sau explicații patofiziologice referitor la această distincție. GA²LEN în studiul multicentric de prevalență a RSC a raportat că nu există variații semnificative ale prevalenței RSC după sex [47].

RSCP are impact negativ semnificativ asupra calității vieții [5, 13, 43, 48–52]. Aproape 40% din pacienții cu RSCP supuși polipectomiei au recurențe [53]. RSCP afectează calitatea vieții pacienților mai mult decât alte patologii cronice mult mai grave, cum ar fi insuficiența cardiacă congestivă, boala coronariană, bronhopneumopatia cronică obstructivă [5, 15, 18]. Pacienții cu RSCP manifestă diverse dereglări de somn într-o proporție deosebit de mare (60-75%) comparativ cu populația generală (8-18%) [13]. Prevalența problemelor de somn raportate crește odată cu severitatea patologiei [12]. Dereglările de somn conduc la un declin considerabil al calității vieții [54], fiind responsabile de afectarea funcției cognitive și apariția depresiei [50, 55, 56].

Efectul socio-economic al RSCP este unul enorm [14, 35, 39, 45, 57, 58]. Pacienții cu RSCP efectuează mai multe vizite la medic, comparativ cu cei fără RSC, suferă mai frecvent de astm bronșic și rinită alergică, utilizează mai frecvent GCS și macrolide, toate implicând costuri anuale semnificative. Recurența PN este, de obicei, urmată de tratamentul chirurgical, care crește costul de îngrijire a pacientului [45]. Conform datelor unui studiu observațional din SUA, costurile anuale pentru pacienții cu RSCP au fost cu 11,507 dolari (\$) mai mari comparativ cu cei fără RSC. Costurile au fost mai mari în subgrupurile de pacienți cu RSCP, care au suportat Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS) – 26,724\$, care au prezentat un diagnostic comorbid de astm bronșic – 22,456\$ și care au administrat GCS – 20,695\$ sau macrolide – 20,990\$ [45]. Conform datelor recente ale unui studiu (Bhattacharyya și coaut., 2019), pacienții cu RSCP din SUA afișează un cost anual total de îngrijire medicală de 5,7 miliarde \$ [45]. În Europa nu există date statistice cu privire la costurile directe, legate de tratamentul RSCP, dar și date cu privire la costurile indirecte, legate de pierderea zilelor de lucru datorită RSCP. Conform părerii lui Heinz Stammberger, situația nu poate fi mult diferită.

PN este frecvent asociată cu astmul non-alergic (7%), intoleranța la aspirină (36%) și fibroza chistică (20%). Prevalența RSCP în rinita alergică este joasă (1,5%) [4, 43, 53]. PN este statistic mai frecventă în astmul non-alergic decât în cel alergic (13% versus (vs) 5%, $P < 0,01$).

Pacienți cu triada Samter (astm bronșic, RSCP și intoleranță la aspirină) alcătuiesc aproape 10% din cazurile de RSCP [43], constituind un endotip unic de inflamație severă, rebel la tratamentul medicamentos și chirurgical și cu o rată mare de recurență [4]. PN este frecvent diagnosticată în familii, aceasta sugerând despre importanța factorului ereditar în patogenie [35].

Diagnosticul de RSCP este stabilit în baza datelor clinice, endoscopice și imagistice [35]. RSCP este considerată cea mai severă manifestare a rinosinuzitei, reprezentând un stadiu final al inflamației cronice a peretelui lateral al cavității nazale, care se manifestă clinic prin obstrucție nazală (simptom constant, deși variază în dependență de dimensiunea și poziția polipilor nazali), rinoree anterioară/posterioară seroasă sau/și muco-purulentă, hiposmie/anosmie (cu alterarea concomitentă a gustului), durere în regiunea dorsului nazal și/sau feții (simptom variabil), cefalee, infecții respiratorii recurente, dereglări de somn [35, 42, 43, 45, 49, 59]. RSCP agravează severitatea astmului bronșic [42].

Endoscopia nazală este considerată standardul de aur în diagnosticul RSCP [60]. Examenul endoscopic permite examinarea detaliată a cavităților nazale și a sinusurilor paranasale cu detectarea patologiilor sinonazale și variațiilor anatomice, precum și oferă oportunitatea prelevării directe a culturii sau biopsiei, în special din zonele complexului osteomeatal, care sunt, deseori, inaccesibile examinării prin rinoscopia anterioară [61, 62]. Endoscopia nazală reprezintă o metodă de diagnostic minim invazivă, fiind cea mai preferată metodă de evaluare sinonazală [61], cu o acuratețe mare în diagnostic [62]. Multiple sisteme de scorizare au fost descrise în efortul de a standardiza evaluarea endoscopică sinonazală, facilitând monitorizarea pacienților [63]. Unul din cele mai utilizate sisteme de scorizare endoscopică sinonazală este sistemul Lund-Kennedy, folosit pre- și postoperator, cu toate că nu este specific pentru PN [64]. Acest sistem de scor evaluează ternar mai multe semne, printre care și polipii nazali (0 – polipi absenți; 1, 2 – polipi prezenți în dependență de localizare, care, deși, nu este critică în stadializare, totuși poate influența rezultatele tratamentului; Distincția critică există atunci, când ei sunt restricționați la o zonă cum ar fi meatul mediu – 1; sau localizați dufuz - 2). Sistemul Lund-Kennedy utilizează gradarea ternară a edemului (0 - absent; 1- ușor; 2 - sever) și a eliminărilor (0 - absente; 1- seroase; 2 - purulente) [65].

Imagistica joacă rol important în evaluarea pacienților cu RSCP, inclusiv în stabilirea diagnosticului, în evaluarea progresiei bolii, în planificarea tratamentului chirurgical, în special al FESS, în evitarea complicațiilor chirurgicale și în monitorizarea recurențelor [43, 66]. Radiografia convențională nu este sensibilă pentru PN [60]. Tomografia computerizată (CT) reprezintă principala modalitate imagistică utilizată în evaluarea pacienților cu RSCP. S. Zinreich și coaut. (1987) demonstrase eficiența CT în realizarea FESS, precum și în posibilitatea diagnosticului exact al conformației anatomice a complexului osteomeatal [67]. CT oferă o analiză mai completă a

cavității nazale și sinusurilor paranazale comparativ cu endoscopia nazală, care uneori poate fi limitată din cauza umplerii complete a cavității nazale cu țesut polipos [66, 68]. Scanerile moderne CT spirale multislice pot produce imagini reconstruite în orice plan de secțiune. Majoritatea evaluărilor diagnostice se bazează pe secțiunile coronale. Secțiunile axiale sunt utile pentru stabilirea interrelațiilor anatomice. CT multiplanar permite, de asemenea, utilizarea secțiunilor sagitale, în special pentru evaluarea lamelei bazale a cornetului mediu sau pentru diferențierea celulelor etmoidale anterioare de cele posterioare [66].

Informațiile furnizate de CT completează datele clinico-anamnestice și examenul endoscopic. Există mai multe sisteme de scorizare imagistică a RSC, dar nici unul nu este specific pentru RSCP. Corelația dintre simptomele rinosinuzale și aspectul CT al pacienților cu RSCP este una slabă. Unul din cele mai utilizate sisteme imagistice de stadializare a rinosinuzitei este sistemul de scor Lund–Mackay, sistem de scor validat. Acesta constă în evaluarea ternară a aspectului sinusurilor paranazale cu privire la opacifierea lor (0 – absentă; 1 – parțială; 2 – totală) și evaluarea binară a complexului osteomeatal (0 – opacifiere absentă; 2 – opacifiere totală) [64, 69].

Scanarea CT și endoscopia nazală vor face diferențierea dintre RSC cu PN și fără PN, vor permite aprecierea extinderii patologiei, dar nu vor permite concluzionarea despre statutul inflamator rinosinuzal [70].

Din punct de vedere histopatologic, polipii nazali reprezintă niște proliferări epiteliale și stromale non-neoplastice ale cavității nazale și sinusurilor paranazale. Caracteristicile majore histologice ale polipilor nazali și mucoasei din cadrul RSC includ: (1) alterări structurale ce implică epiteliul, submucoasa și uneori țesutul osos subiacent și (2) tipul și gradul de infiltrare a celulelor inflamatorii [71].

Este important de menționat că tot țesutul polipos extras prin ablația chirurgicală trebuie supus examenului histopatologic, pentru stabilirea tipului de polipi nazali, dar și pentru excluderea posibilității de neoplazie [46]. Din punct de vedere histopatologic, polipii nazali sunt caracterizați prin prezența epiteliului respirator, care manifestă hiperplazie sau metaplazie scuamoasă, prin prezența membranei bazale variabil îngroșate și stromei cu o serie de alterări (mixoidă, avasculară și edematoasă), precum și prin prezența infiltratului de celule inflamatorii, din care predomină eozinofilele [71–73]. Mai multe studii histopatologice au demonstrat prezența nivelului crescut de eozinofile în polipii nazali [74–76]. Conform datelor unor autori [43, 46], eozinofilele predomină în 85-90% cazuri de polipi nazali, restul celulelor fiind polimorfonuclearele.

În baza aparenței structural-histologice și tipului populațiilor celulelor inflamatorii predominante, polipii nazali au fost clasificați în: (1) polipi edematoși, eozinofilici sau „alergici”, care constituie 85-90% din polipii nazali - cei mai frecvenți polipi [71], fiind caracterizați prin

edem, hiperplazia celulelor Goblet, îngroșarea membranei bazale și numeroase eozinofile [77]; (2) polipi inflamatori cronici sau fibro-inflamatori, care constituie mai puțini de 10% din polipii nazali, fiind caracterizați prin inflamație cronică și schimbări metaplastice ale epiteliului adiacent [77]; (3) polipi sero-mucinoși sau glandulari [71] – o variantă rară de polipi nazali, caracterizați prin hiperplazia pronunțată a glandelor sero-mucinoase, având multe similarități cu cei edematoși [77]. Unii autori clasifică polipii nazali în dependență de substratul histopatologic în două endotipuri: polipi cu predominarea infiltratului eozinofilic și polipi cu predominarea infiltratului fibrotic sau neutrofilic (non-eozinofilic).

Datele studiului efectuat de Nakayama și coaut. [78] relatează despre corelația pozitivă dintre eozinofilia mucoasei rinosinuzale și recurența patologiei, precum și influența negativă asupra pronosticului pacienților cu RSC eozinofilică, indiferent de prezența sau absența polipilor nazali, sugerând că eozinofilia mucoasei prezintă un factor critic în clasificarea RSC [72]. Snidvang și coaut. [74], comparând RSC non-eozinofilică cu cea eozinofilică, au demonstrat că scorul endoscopic și CT a fost mai sever la pacienții cu forma eozinofilică [74, 76].

Actualmente există o eterogenitate de date cu referire la arealul răspândirii tipurilor de polipi nazali. Cel mai frecvent tip de polipi nazali dezvoltat la pacienții rasei europoidă se consideră a fi cel eozinofilic, pe când la asiatici – cel fibrotic [41].

1.1.2 Concepte moderne fiziopatologice ale rinosinuzitei cronice polipoase. Rolul inflamației

Sistemul respirator, fiind un sistem de organe relativ „deschis”, este în permanență expus acțiunii diversilor agenți infecțioși, alergeni, poluanți și altor factori de mediu. Mecanismele predecesoare ce contribuie la inflamația cronică, așa precum e observată în RSCP, nu sunt definite complet. Mulți cercetători din întreaga lume își concentrează atenția asupra explorării rolului celulelor epiteliale sinonazale, sistemului imun și patogenilor, care pot juca rol important în patogenia RSCP (Figura 1.1). Se presupune că o barieră epitelială sinonazală alterată poate conduce la intensificarea expunerii la patogenii inhalați, antigene și particule, care în asociere cu un răspuns imun dezechilibrat pot facilita inflamația cronică [2, 38, 79, 80]. Deși RSC se dezvoltă ca rezultat al dereglării răspunsului imun ca urmare a expunerii stimulilor externi, totuși și factorii genetici trebuie luați în considerare [81, 82].

Factorii implicați în patogenia RSCP

Stratul epitelial al căilor respiratorii asigură prima linie de apărare împotriva antigenelor străine și este unul critic pentru menținerea homeostaziei mucoasei țesuturilor adiacente. Defectul joncțiunilor sau celulelor epiteliale sinonazale sunt tipice pentru RSCP [2, 58, 82–85]. Bariera

epitelială respiratorie este compusă din celule ciliate, celule olfactorii (în epiteliul olfactor), celule Goblet secretoare de mucus și celule bazale, considerate progenitoare. Recent au fost raportate celulele solitare chemosensorii (solitary chemosensory cells, SCCs) în epiteliul sinonazal, care joacă rol semnificativ în producerea IL-25, contribuind la imunitatea Tip 2. Defectul epiteliului sinonazal poate fi cauzat de stimulii externi și mediatorii inflamației, conducând la reglarea anormală și declinul funcției celulelor epiteliale [2]. Epiteliul sinonazal joacă rol critic și în clearance-ul mucociliar. În RSCP se atestă un epiteliu cu injurie, care favorizează creșterea permeabilității tisulare, diminuarea rezistenței epiteliului, acantosis și acantolisis. Pothoven și coaut. au stipulat că oncostatina M, un membru al familiei IL-6, este majorată în RSCP și poate induce permeabilitate tisulară sporită, poate distruge joncțiunile intercelulare și poate scădea rezistența electrică în celulele epiteliale umane din culturi. Nivelul proteinelor antimicrobiene derivate din epiteliu, inclusiv lizozimul, S100A7, S100A8/9, β -defensinele și proteinele PLUNC (Palate, Lung, Nasal Epithelial Clone) sunt afectate în RSCP, fiind diminuate atât la nivel tisular, cât și în lavajul nazal. Pendrina, un transportor epitelial de ioni, care poate crește producerea de mucus și Muc5AC (un tip de mucină) este majorată în RSCP comparativ cu grupul de control [79, 83–85]. În prezent se consideră că diminuarea producerii proteinelor antimicrobiene se poate datora reducerii numărului glandelor submucoase în PN, prezența crescută de citokine de tip 2 și/sau defectul de activare a STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3) - factor-cheie de transcripție a unor din aceste proteine. Indiferent de mecanismele responsabile, diminuarea expresiei acestor molecule-cheie poate rezulta cu incapacitatea epiteliului sinonazal de a oferi răspuns de apărare adecvat împotriva patogenilor, conducând la acumularea microorganismelor în cavitatea nazală [83].

Hulse și coaut. specifică despre rolul clearance-ului antigenelor de către cili în RSCP, mecanism care pare a fi defect [83]. Supraproducerea de mucus poate conduce la un dezechilibru la nivelul lichid-aer-suprafață, cea ce suprimă activitatea cililor de a elimina antigenele și debridurile celulare. Aceasta rezultă cu acumularea de antigene în cavitatea rinosinuzală, cea ce contribuie la inflamație. Deci, în RSCP moleculele de apărare de suprafață ca pendrina, periostina, membrii familieie PLUNC pot afecta absorbția sau eliminarea diversilor electroliți, dar și menținerea normală a fazei sol-gel a mucusului. Deci, afectarea clearance-ului mucociliar, reducerea secreției proteinelor de apărare de suprafață și lezarea barierei epiteliale pot conduce la expunerea cronică la mediatorii patogeni și non-patogeni cu dezvoltarea inflamației cronice [79].

Biofilmul bacterian este depistat atât în RSC fără PN, cât și în RSC cu PN ca și o însușire importantă a bacteriilor endogene sinonazale cu o rată de detecție de 42-75% la pacienții supuși intervențiilor rinosinuzale. Biofilmul reprezintă o structură complexă, înalt organizată de

comunități de bacterii, tapetate de matrice extracelulară protectivă, compusă din polizaharide, acizi nucleici și proteine, oferind bacteriilor un mecanism, ce reduce rata metabolismului lor în condițiile lipsite de creștere optimală, protejându-le atât de apărarea gazdei, cât și de acțiunea antibioticelor convenționale [84, 86]. Studiile anterioare au arătat că în cavitățile sinonazale, biofilmele bacteriene contribuie la o scădere de la 10 până la 1000 de ori a sensibilității antibioticelor în comparație cu cea a bacteriilor planctonice, liber-plutitoare din aceeași specie. Cu toate acestea, bacteriile din biofilme păstrează capacitatea de a elibera bacterii planctonice și, eventual, exotoxine, care pot fi responsabile de stimularea răspunsurilor inflamatorii în RSC [84]

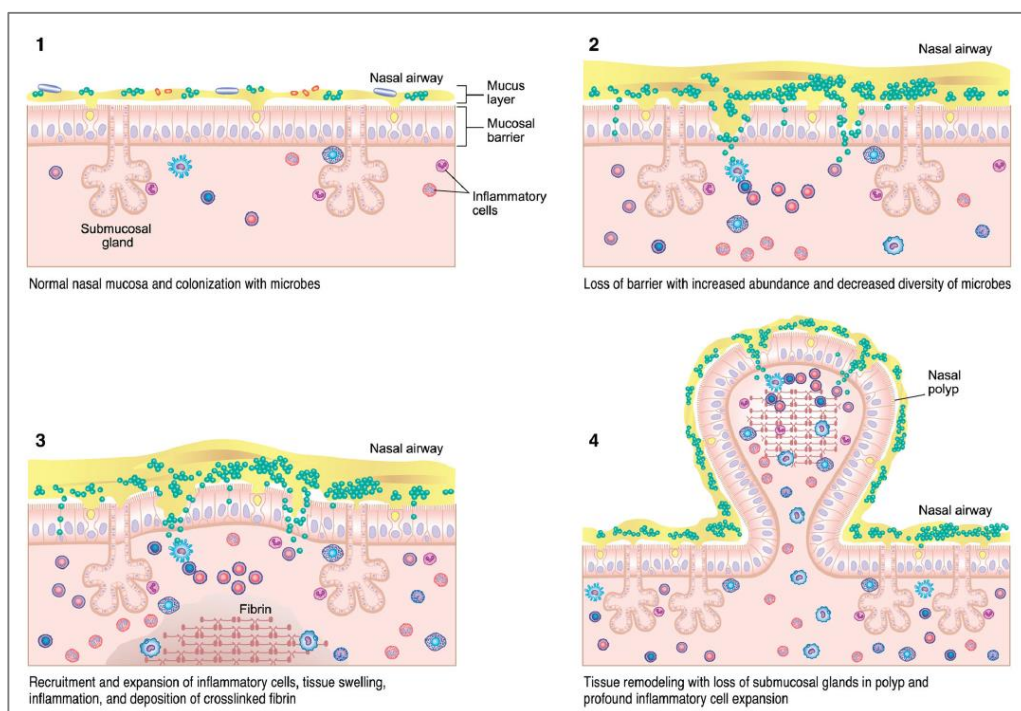


Fig. 1.1. Sumarizarea patogeniei RSCP [79]

Conform studiului lui Danielsen K și coaut. [87], biofilmul bacterian este mai prevalent în RSCP comparativ cu RSC fără PN și grupul de control și la nivel de bulă etmoidală, comparativ cu cornetul nazal mediu, aceasta sugerând despre patogenia RSCP, legată de biofilm. Deci, patogenii pot contribui direct și indirect la patogenia RSCP. Atât *Pseudomonas aeruginosa*, cât și *Staphylococcus aureus* dereglează integritatea barierei epiteliale în celulele umane sinonazale din culturi, ceea ce intensifică expunerea la patogeni, precum și la colonizarea bacteriană. Este estimat că mucoasa la aproape 63% din pacienții cu RSCP este colonizată cu *Staphylococcus aureus* și la un subgrup din acești pacienți se produce IgE (Ig - imunoglobulină) specifică împotriva enterotoxinei *Staphylococcus aureus*. Nivelul de IgE corelează semnificativ cu IL-5 (IL – interleukină) și numărul total de eozinofile în polipii nazali, toate acestea sugerând despre importanța IgE în patogenia RSCP [79]. Cavitatea sinonazală este populată de o varietate mare de

bacterii atât patogene, cât și comensuale, proprietățile cărora sunt mai bine explorate în RSC. Prin urmare, mai sunt necesare investigații pentru a caracteriza și defini rolul bacteriilor patogene și comensuale în RSCP.

Ipoteza superantigenelor susține că exotoxinele superantigenelor (SAG), produse de *Staphylococcus* amplifică răspunsul local eozinofilic printr-o serie de mecanisme, favorizând formarea polipilor nazali. Studiile efectuate au demonstrat prezenta *S. aureus* într-o proporție deosebit de mare la pacienții cu RSCP [88]. SAG stafilococului au fost detectate în omogenatele de țesut polipos, dar nu și în țesuturile pacienților cu RSC fără PN sau de control. Aceste toxine acționează prin declanșarea unui răspuns imun agresiv și necontrolat, activând cel puțin 30% din populația limfocitelor T la indivizii afectați, comparativ cu 0,001% limfocite activate într-un răspuns imun normal antigen-specific [84].

Având în vedere eterogenitatea clinică a RSCP, mecanismele genetice ale ei nu sunt pe deplin înțelese. Un studiu efectuat în 2015 indică faptul că rudele de gradul întâi ale unui pacient cu RSCP au un risc de 4,1 ori mai mare de a dezvolta PN [79]. Studiile familiale indică existența factorului ereditar în patogenia RSCP, dar și factorii de mediu nu se neglijează în formarea polipilor nazali [81]. Actualmente se cunosc mai mult de 70 gene asociate cu RSC, dar numai un număr limitat de gene susceptibile pot fi replicate. Mai multe studii au raportat despre agregarea familială și riscul familial semnificativ pentru RSC. Mutația genei CFTR, care cauzează fibroza chistică, este asociată semnificativ cu RSC, aceasta indicând că variațiile genetice ale moleculelor imunologice ale mucoasei sinusurilor contribuie la patogenia RSC [82]. În afară de gena CFTR - cea mai replicată genă asociată cu RSC și alte gene cum ar fi SNPs în IL-1A, TNF (tumor necrosis factor), AOA (aciloxiacil hidrolaza) pot fi replicate. Multe polimorfisme asociate cu RSC au fost descrise, doar că acestea nu pot fi replicate, inclusiv alelele Human Leukocyte Antigen (HLA), în special HLA-DRB1*04, genele imunității înnăscute (IRAK4, nitric oxid sintaza - NOS, MET proto-oncogene, SER-PINA1), mediatorii inflamatori (IL-13, IL-33, IL22RA1) și genele implicate în metabolismul acidului arahidonic și remodelării tisulare (metaloproteinaze MMP9, TGF-β1) [81].

Răspunsul imun în rinosinuzita cronică polipoasă: mediatorii inflamației

Ipoteza barierei imune susține că defectele barierei fizice și răspunsul imun înnăscut predispun la dezvoltarea RSC, atunci când sunt provocate de agenți microbieni [84]. Sistemul imun înnăscut este prima barieră în sistemul de apărare al organismului. În RSC imunitatea înnăscută, asigurată de epiteliul sinonazal, este una afectată, cea ce conduce la un răspuns imun local insuficient împotriva agenților patogeni și antigenelor, care invadează și stimulează țesuturile

mucoasei. Acest răspuns imun anormal inițiază și menține inflamația cronică prin recrutarea și activarea altor celule imune din cadrul imunității înnăscute și adaptative [82].

Injuria epitelului sinonazal permite patogenilor, proteazelor sau antigenelor de a penetra lamina mucoasei, conducând la activarea căii de semnalizare a Toll-like receptorilor (TLR), care pot contribui la expresia limfopoetinei timice stromale (thymic stromal lymphopoietin, TSLP), IL-25 și IL-33 de către celulele epiteliale afectate, contribuind în final la recrutarea și activarea limfocitelor T și B, antigen-specifice [82, 86]. Citokinele IL-25, IL-33 și TSLP, altfel-numite citokine înnăscute, derivate din epiteliu, pot participa în evoluția PN.

La pacienții cu RSC expresia TSLP este semnificativ crescută și aceasta facilitează diferențierea limfocitelor T în Th2 și stimulează celulele limfoide înnăscute (innate lymphoid cells, ILC) tip 2 să secrete citokine tip 2, în special IL-5, IL-13 și IL-4. Moleculele TLR reprezintă niște conexiuni importante dintre imunitatea înnăscută și adaptativă [82]. Unele studii au raportat expresia majorată a TLR2, TLR4, TLR7 și/sau TLR9 la pacienții cu RSCP, pe când altele nu au depistat careva modificări în expresia TLR, comparativ cu grupul de control sau chiar au raportat despre diminuarea expresiei acestor receptori. Unele studii sugerează că expresia majorată a TLR poate contribui la patogenia RSCP prin declanșarea răspunsurilor inflamatorii inutile la patogenii comensuali, pe când altele sugerează că diminuarea expresiei TLR poate contribui la patologie prin eșecul controlului adecvat al patogenilor [2, 83]. Activarea fibroblaștilor din polipii nazali se poate produce prin intermediul TLR2, TLR4, TLR5 și TLR9, care poate fi referită la activarea limfocitelor B din polipi [2].

Activarea TLR inițiază un răspuns imun înnăscut, care rezultă cu îmbunătățirea clearance-ului mucociliar și secreția de defensine. Celulele efectoare ale imunității înnăscute, inclusiv celulele dendritice (dendritic cells, DC), mastocitele, eozinofilele și ILC sunt implicate în patofiziologia RSC și contribuie la fenotipul secretor al limfocitelor T și B.

Diferite subseturi de DC și macrofage pot fi implicate în patogenia diferitor fenotipuri și endotipuri ale RSC. În RSCP eozinofilică și non-eozinofilică se atestă activarea diferitor limfocite T de către DC, deci, nu toți polipii au aceeași componentă histologică. Prin urmare, pe lângă activarea DC și inducerea răspunsului mediat de Th2, așa-numitele citokine înnăscute TSLP, IL-25 și IL-33 pot contribui la numărul local crescut și activitatea sporită a ILC2 în RSCP [82]. IL-33 este asociată cu secreția de citokine specifice Th1 și Th17 și este responsabilă de acumularea locală a neutrofilelor la unii pacienți cu RSCP (la pacienții din arealul asiatic). Dereglarea balanței Th1/Th2 poate cauza un răspuns părtinitor Th2, care induce formarea polipilor nazali. RSC fără PN este caracterizată prin predominarea mediului neutrofilic, mediat de Th1, pe când RSCP este

caracterizată prin inflamația eozinofilică, mediată de Th2, la pacienții caucazieni [2, 58, 79, 82, 84–86].

Creșterea numărului de limfocite B, plasmocite și foliculi limfoizi în polipii nazali ai pacienților cu RSCP poate fi datorată expresiei suprareglate a factorului de activare a limfocitelor B (B-cell activating factor, BAFF) în țesuturile adiacente. Limfocitele B activate pot diferenția în limfocite B de memorie și/sau plasmocite, care produc IgM, IgG, IgA și IgE după supunerea hipermutației somatice și/sau recombinării cu schimbarea de clasă de Ig. IgE este un factor-cheie la unii pacienți cu RSCP, pe când alte tipuri de Ig pot contribui la inflamația locală și injuria de țesut prin activarea căii clasice a complementului [82].

Endotipurile rinosinuzitei cronice și biomarkerii lor

În mod tradițional un anumit fenotip al RSC se atribuie pacientului în conformitate cu prezența sau absența polipilor nazali la endoscopia nazală și/sau imagistica CT. O observație importantă a numeroaselor studii patogenetice ale RSCP este că nu toți polipii nazali au același substrat histopatologic. În prezent o clasificare mai comprehensivă a RSC este dată în dependență de infiltratul celular sinonazal, expresia citokinelor sau pattern-ul de remodelare tisulară. Prin urmare, RSC se divide în RSC fără PN și RSC cu PN, care la rândul său se subdivide în RSCP eozinofilică și non-eozinofilică (Figura 1.2).

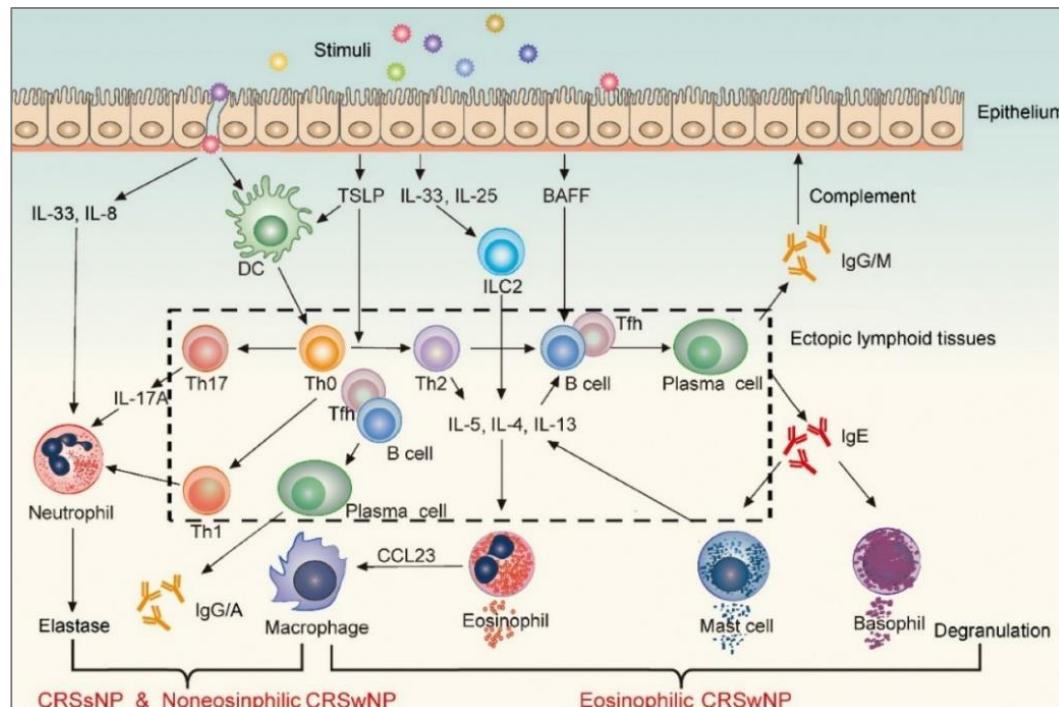


Fig. 1.2. Mecanisme posibile de implicare a celulelor imune și mediatorilor săi în patogenia RSCP eozinofilice, non-eozinofilice și fără PN [82]

Inflamația de tip 2 este caracterizată prin prezența eozinofilelor și citokinelor tip 2, cum ar fi IL-4, IL-5, IL-9 și IL-13, derivate din limfocitele Th2 și ILC2, atât în sângele periferic, cât și în mucoasa sinonazală. IL-25, IL-31, IL-33 și TSLP, secretate de celulele epiteliale, este cunoscut că induce sau sporește inflamația de tip 2. La persoanele sensibilizate, contactul cu alergenii duce la activarea mastocitelor prin intermediul mecanismului dependent de IgE (Figura 1.2). Inflamația de tip 2 este o caracteristică majoră a RSCP, dar și cel mai comun și studiat endotip al acestei entități nozologice. Se consideră că cel mai frecvent tip de RSC la persoanele rasei europoidă este RSCP eozinofilică cu inflamația de tip 2 [58].

Nivelul granulelor proteice - proteina cationică eozinofilică (eosinophil cationic protein, ECP), factorii de supraviețuire ai eozinofilelor – IL-5 și proteinele chemotactice eozinofilice (Eotaxina-1, Eotaxina-2, Eotaxina-3, MCP-4) sunt majorate în polipii nazali. Mai multe studii au relatat că în țesuturile din RSCP sunt mai multe bazofile, ILC2 și mastocite. Prin urmare, citokinele tip 2, inclusiv IL-5 și IL-13, precum și TSLP sunt majorate în RSCP. În timp ce mediul inflamator din RSCP a fost caracterizat exhaustiv, totuși evenimentele specifice și semnalele care inițiază acest răspuns nu sunt încă bine definite. Se consideră că factorii genetici (din considerentul repartizării neuniforme a endotipurilor RSC) pot contribui la specificul inflamației și, deci, la patogenia RSCP [79].

Inflamația de tip 1 sau altfel-numită non-tip 2 este caracterizată preponderent prin prezența neutrofilelor în mucoasa nazală. Inflamația neutrofilică poate fi declanșată de infecție sau iritații cronice, precum ar fi celea din poluarea mediului. Acestea conduc la un dezechilibru al sistemului imun înăscut și activarea căii IL-17 cu recrutarea neutrofilelor în mucoasa nazală, care sunt mediate de IL-8 (Figura 1.2 și 1.3). Deci, răspunsul imun tip 1, factorii metabolici și epigenetici sau activarea unității trofice epiteliale-mezenchimale au fost identificați ca factori de modulare a inflamației neutrofilice. RSC fără PN este, în general, asociată cu inflamația neutrofilică tip 1 și nivel crescut de IFN γ și IL-17, deși acest tip de inflamație a fost identificat și în RSCP, în special la populația asiatică. În conformitate cu studiul efectuat de Tomassen și coaut., s-au descris 3 subendotipuri ale inflamației tip 1, identificate la pacienții cu RSC: (1) inflamația neutrofilică caracterizată prin citokinele pro-inflamatorii IL-1 β , IL-6, IL-8 și MPO; (2) inflamația condusă de limfocitele Th17 și Th22, caracterizată prin citokinele IL-17, IL-22 și TNF α ; (3) inflamația condusă de Th1, caracterizată prin IFN γ . O combinație a acestor subendotipuri este, deseori, documentată atât în RSC fără PN, cât și în RSCP, ambele rezultând cu niște endotipuri mixte [58].

Subtipurile de limfocite Th pot contribui la fenotipul și endotipul RSC. Limfocitele Th1 sunt limfocite T normal predominante la pacienții cu RSC, în special la cei cu RSCP. Limfocitele Th2 sunt depistate cu predilecție în polipii nazali ai pacienților cu RSCP, dar sunt aproape absente

în mucoasa pacienților cu RSC fără PN. Th17 pot participa în patogenia RSC prin sereția IL-17 și IL-21, pe când rolul limfocitelor T reglatorii (Treg) în RSCP rămâne contradictorie [82]. La pacienții cu RSCP, în special la cei din arealul asiatic, se atestă o infiltrare a diferitor celule inflamatorii în mucoasa sinonazală, predominant a neutrofilelor și Th1, Th17. La alți pacienți, dimpotrivă, se atestă o varietate largă de celule ale infiltratului inflamator. Inflamația de tip Th17/Th2 poate exista simultan în aceiași polipi nazali și neutrofilele cu markerii săi relevanți pot apărea în polipii eozinofilici. [82].

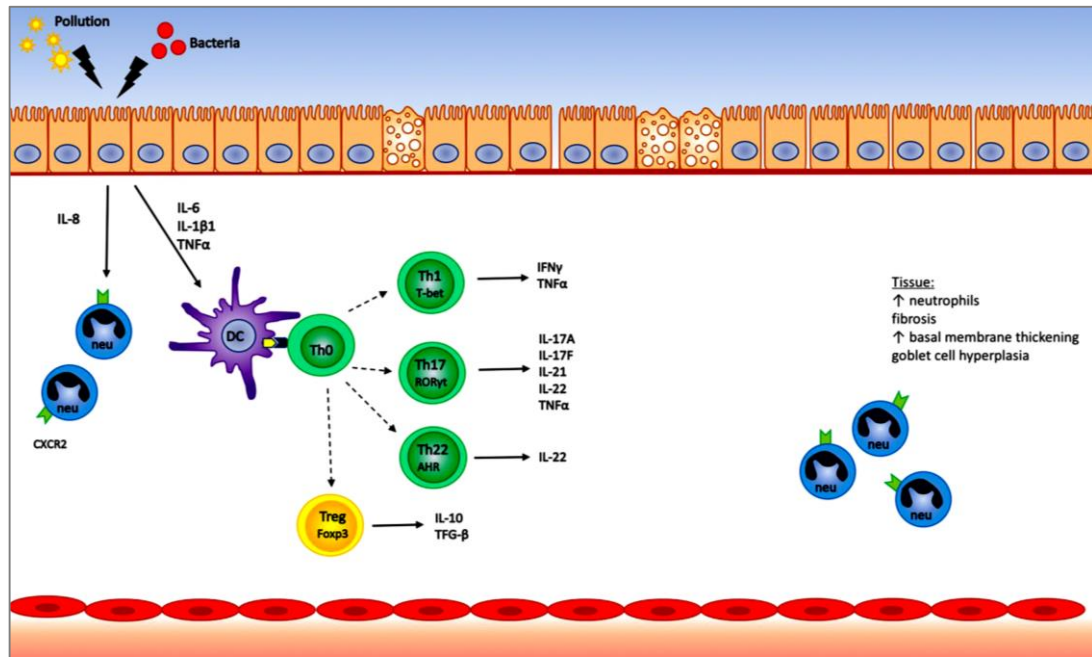


Fig. 1.3. Reprezentarea schematică a inflamației de tip 1 în mucoasa sinonazală [58]

Din datele literaturii, polipii la pacienții caucazieni sunt frecvent caracterizați prin nivel mai mare al eozinofilelor tisulare, neutrofilelor, mastocitelor și limfocitelor B, precum și printr-un profil citokinic părtinitor inflamației tip 2 și un pattern de remodelare, ce constă din colagen scăzut, fibrină crescută și edem tisular crescut. RSCP la populația asiatică exprimă un pattern al infiltrării tisulare și expresiei citokinelor mult mai variat, cu mai multe neutrofile și mai puține eozinofile, și cu un pattern de remodelare similar pacienților caucazieni [84].

Principalii efectori ai inflamației tip 2 sunt eozinofilele. IL-3, IL-5 și GM-CSF sunt implicate în creșterea și maturizarea eozinofilelor, precum și în stimularea funcției lor. IL-3 și GM-CSF intensifică toxicitatea eozinofilelor, producerea de superoxid, fagocitoza și degranularea eozinofilelor. Multe citokine inflamatorii au efect asupra funcției eozinofilelor, printre care TNF- α , care acționează prin prelungirea supraviețuirii lor, sporirea sintezei de LTC₄ și creșterea adeziilor la celulele endoteliale. Citokinele Th2, cum ar fi IL-4 și IL-13, de asemenea, cresc supraviețuirea eozinofilelor și induc chemotaxisul lor [89]. În baza extinderii eozinofiliei tisulare, RSCP este

clasificată în subtipul eozinofilic și non-eozinofilic. Aceste subtipuri, având mecanisme imunopatologice diferite, sunt asociate cu pronostic și strategii terapeutice diferite [82].

Inflamația de tip 1 se caracterizează prin infiltratul, în care predomină neutrofilele - celule imunocompetente, care reglează răspunsul inflamator prin secreția de citokine IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- α și TNF- α . În RSC neutrofilele sunt sursa majoră de factor de creștere transformator β 2 (Transforming growth factor β 2, TGF- β 2), expresia căruia este suprareglată în RSC fără PN și RSCP non-eozinofilică. Prin urmare, neutrofilele joacă rol important în procesul de fibroză în RSC fără PN și RSCP non-eozinofilică [82, 90]. Ele mai constituie sursă majoră de oncostatina M (OSM) la pacienții cu RSCP și astm sever. OSM este crescută în RSCP și poate contribui la dereglarea integrității barierei epiteliale sinonazale [91]. Familia citokinelor IL-1, compusă din câteva citokine proinflamatorii, inclusiv IL-1 β , IL-36 γ și IL-33, participă la reglarea inflamației neutrofilice în RSC [82]. Prin urmare, imunitatea asociată limfocitelor T, în special limfocitelor Th CD4+, care orchestrează răspunsul imun local al mucoasei sinonazale, poate juca rol important în patogenia RSC, inclusiv celei cu PN.

Mecanismul de remodelare tisulară în RSCP

Remodelarea tisulară reprezintă un proces de reconstrucție pentru repararea leziunilor și un proces dinamic ce implică reorganizarea structurală a țesuturilor. Remodelarea este comună nu numai pentru procesele cronice inflamatorii ale căilor respiratorii inferioare ca fibroza chistică sau astmul, dar și pentru inflamația cronică din cadrul rinitei alergice sau RSC. Ea poate cauza schimbări patologice în lamina proprie, epiteliul căilor respiratorii, edem subepitelial și fibroză. Potrivit datelor literaturii, RSCP este caracterizată prin îngroșarea difuză a mucoasei sinusurilor, excrescențe benigne edematoase de polipi cu un pattern histologic format din infiltrat cronic de celule mononucleare și eozinofile și remodelare tisulară, inclusiv cu hiperplazia celulelor epiteliale Goblet, creșterea nivelului de actină a mușchilor netezi- α (α -smooth muscle actin, α -SMA), miofibroblaști și creșterea depozitării de collagen în membrana bazală și submucoasă. Până în prezent mecanismul remodelării tisulare și formării de polipi nazali nu este înțeles cu exactitate. Este estimat că remodelarea tisulară poate implica tranziția epitelial-mezenchimală (epithelial-mesenchymal transition, EMT). EMT este un proces biologic fundamental care implică embriogeneza normală, vindecarea rănilor și repararea țesuturilor, precum și implicarea în numeroase patologii, inclusiv fibroza organelor, transformarea malignă și progresia cancerului. Recent EMT a fost observată în RSC și confirmată în țesutul polipos nazal, ceea ce presupune pierderea epiteliului și diferențierea miofibroblaștilor. TGF- β 1 este o citokină reprezentativă în repararea și remodelarea țesuturilor, care inițiază remodelarea în epiteliul căilor respiratorii și în țesutul nazal prin activarea semnalelor EMT. TGF- β 1 are o funcție importantă în formarea și

creșterea polipilor nazali, promovând remodelarea și creșterea celulară, stimularea fibrozei (prin atragerea celulelor stromale), angiogeneză și acumularea matricei extracelulare [92].

În literatura de specialitate există păreri contradictorii cu referire la procesul de remodelare și acțiunea TGF- β 1 în RSCP. Conform datelor unor cercetători remodelarea tisulară este mai mult specifică pentru RSC fără PN, caracterizată prin producerea în exces a colagenului cu îngroșarea fibrelor de colagen în matricea extracelulară [93].

1.1.3 Abordări contemporane de tratament al rinosinuzitei cronice polipoase: unde ne aflăm?

Tratamentul RSCP reprezintă o provocare pentru medicul otorinolaringolog. PN este considerată o patologie, care necesită un management primar medicamentos, pe lângă tratamentul chirurgical, considerat adjuvant. [49]. Tratamentul medicamentos a fost și este direcționat spre eliminarea cauzei etiologice, precum și spre diminuarea inflamației [44]. Deși multe cazuri de RSCP necesită intervenții chirurgicale, totuși este necesar un tratament medicamentos pre- și postoperator. Scopul tratamentului este de a restabili ventilarea și drenarea sinusurilor, precum și de a preveni recurența bolii [49]. În Republica Moldova mai mulți cercetători se ocupă de problema tratamentului RSC, inclusiv cu PN, atât la adulți, cât și la copii [67, 94–96].

Valerie J. Lund diviza tratamentul RSCP în tratament primar (medicamentos și/sau chirurgical) și secundar (de menținere), necesar o perioadă îndelungată, posibil întreaga viață [46]. După Lildholdt și Mygind, obiectivele tratamentului PN sunt de a restabili permeabilitatea căilor nazale și respirația nazală, de a minimiza simptomele rinosinuzale, de a îmbunătăți olfacția, calitatea vieții și de a preveni complicațiile posibile [49, 97].

Actualmente tratamentul RSCP se bazează mai mult pe clasificarea fenotipică a acesteia. Recomandările bazate pe dovezi din categoria I pentru tratamentul RSCP includ GCS intranazali și irigații cu soluții saline, pe când pentru RSC fără PN - GCS intranazali și orali, și macrolide [40]. GCS intranazali sunt medicația de prima intenție atât pentru RSCP, cât și a celei fără PN. Chirurgia endoscopică sinuzală (Endoscopic Sinus Surgery, ESS) reprezintă metodă sigură și efektivă de management al RSC, atunci când tratamentul medicamentos eșuează [17, 35]. Terapia cu GCS și ESS sunt cele mai utilizate metode de tratament al PN. Este stipulat că GCS îmbunătățesc simptomatologia PN prin reglarea producerii și expresiei IL-5, care reduce cantitatea de eozinofile [72]. GCS topici pot controla simptomele PN în formele ușoare și moderate, pe când în formele severe, comorbide astmului bronșic, administrările repetate de forme topice și orale sunt, de obicei, ineficiente [17]. Este estimat că circa 38%-51% pacienții cu RSC nu răspund acestor terapii [40]. Unii pacienții cu RSCP pot necesita repetate intervenții chirurgicale cu

beneficii inconsecvente, manifestând în continuare simptome severe, ameliorare nesemnificativă, un scor CT mare și necesitate de revizie chirurgicală [17].

Există mai multe scheme de tratament al RSC, inclusiv celei cu PN, dar acestea nu întotdeauna sunt eficiente. Tratamentul inițial al RSCP, constituit dintr-un curs scurt de GCS orali, administrați simultan cu GCS topici [49, 98], are intenția de a reduce dimensiunile și extinderea PN și de a controla inflamația rinosinuzală. În EP³OS este stipulat că din 16 trialuri clinice randomizate, placebo-controlate, 12 au demonstrat receptivitatea la o varietate mare de GCS topici, inclusiv la picăturile nazale cu betametazon și spray-urile nazale cu beclometazon, fluticazon, budesonid și mometazon, reducând necesitatea ESS [99]. Alobid și coaut. [100] au demonstrat eficacitatea GCS orali în combinație cu cei topici la pacienții cu RSC cu și fără PN. Acest studiu consolidează un principiu al managementului RSC, conform căruia sunt considerați candidați pentru ESS acei pacienții, la care a eșuat terapia medicamentoasă maximală, ce implică un curs scurt de GCS sistemici [99]. Deci, pacienții cu PN, ai căror stare nu s-a îmbunătățit în pofida tratamentului medicamentos intensiv, vor fi supuși ESS [101]. Tratamentul de menținere, administrat cu scopul prevenirii recurențelor [99, 102], etse efectuat cu GCS topici, considerându-se că inflamația este compnenta majoră a RSC [59]. Efectul injectării „depou” sau injectării locale de GCS în polipi sau cornete nu este studiat pe deplin, acesta fiind asociat cu efecte adverse [99].

Progresele majore în înțelegerea mecanismelor moleculare ale inflamației explică acțiunea GCS asupra suprimării acesteia în RSC [103, 104]. GCS activează multe gene antiinflamatorii și suprimă multe gene proinflamatorii. Mai multe studii au demonstrat că utilizarea topică și sistemică a GCS inhibă expresia genelor derivate din celulele epiteliale, inhibă numeroase citokine (IL-1 β , IL-6, TNF- α), factori de creștere și receptori (GM-CSF, TGF- β) și numeroase chemokine (familia CXC și CC) [102]. GCS topici reduc numărul de limfocite în țesutul polipos nazal și inhibă sinteza de citokine, reduc numărul total de eozinofile și activarea lor. Tingsgaard și coaut. [49] au arătat că tratamentul topic cu budesonid reduce substanțial densitatea eozinofilelor și expresia moleculelor de adeziune ale endoteliului vascular în PN. Din aceste considerente este necesară cunoașterea tipului de polipi nazali și tipului de inflamație predominantă.

Majoritatea pacienților cu PN sunt receptivi la GCS. Mladina și coaut. [99] caracterizează PN prin receptivitatea GCS sistemici în polipi rezistenți la GCS (5-7%), polipi cu eliminări purulente și bacterii, receptivi la GCS (12-17%), polipi asociați cu fungi, receptivi la GCS (14-15%) și polipi lucioși, receptivi la GCS (aproape 60%). GCS topici și sistemici, administrați concomitent, nu au eficacitate la pacienții cu RSCP masivă [99].

Este cunoscut că GCS sistemici au un efect dramatic asupra PN, manifestând așa-numita „polipectomie medicamentoasă”. GCS orali sunt pe larg utilizați, reprezentând „baza”

tratamentului patologiilor inflamatorii rinosinuzale și fiind considerați de mulți rinologi ca și componentă-cheie a terapiei medicamentoase „maximale”. Însă, utilizarea GCS sistemici este limitată de efectele adverse semnificative, de contraindicații și de morbiditatea după administrare îndelungată, inclusiv cu glaucom, cataractă, ulcer peptic, diabet zaharat, susceptibilitate crescută la infecții (infecție fungică, tuberculoză), osteopenie și osteonecroza avasculară de cap femural, cea ce necesită, cel puțin, consilierea pacienților cu privire la ele [99]. Poetker și coaut. [104] au efectuat un studiu al recomandărilor bazate pe dovezi cu scopul de a furniza o abordare comprehensivă în cea ce privește utilizarea GCS sistemici în managementul subtipurilor RSC. Conform studiului, GCS orali sunt recomandați cu fermitate în managementul de scurtă durată al RSCP, pe când în RSC fără PN utilizarea lor este opțională, datorită existenței insuficiente a recomandărilor bazate pe dovezi [104].

Niște teorii recente sugerează despre implicarea fungilor în etiopatogenia RSC, inclusiv a celei cu PN. În pofida interesului considerabil al rolului fungilor și remediilor antimicotice în RSCP, recomandări bazate pe dovezi de categoria I lipsesc [105, 106]. Niște studii sugerează despre îmbunătățirea RSC și PN după administrarea tratamentului antifungic topic, pe când studiile clinice oarbe randomizate, placebo-controlate nu au demonstrat eficacitatea irigării și spray-urilor antifungice, comparativ cu soluțiile saline. În trei studii clinice randomizate, care au comparat eficacitatea amfotericinei B cu soluțiile saline sau cu dextroza, s-a determinat că lavajul nasului este benefic, dar că nu există avantaje prin adăgarea antifungicului [105]. Similar și tratamentul antifungic sistemic nu a demonstrat eficacitate în RSCP. În pofida controverselor, există dovezi că eficacitatea amfotericinei B depinde de doza și durata utilizării. Probabil aceasta acționează, mai degrabă, printr-un efect citotoxic selectiv asupra celulelor din polipii nazali, decât prin proprietățile antifungice [106]. Bazându-se pe observații clinice, tratamentul cu antifungice, în special cu amfotericina B, este postulat că îmbunătățește simptomele și reduce PN, dar nu există dovezi bazate pe trialuri, care să confirme aceasta [106]. Antifungicele orale nu sunt recomandate în tratamentul RSCP, datorită rezultatelor nesatisfăcătoare și efectelor adverse, cu excepția rinosinuzitei alergice fungice, în care ele pot avea efect benefic. [107]. Discuțiile cu privire la utilizarea și eficiența antifungicelor în RSC rămân deschise [106].

PN poate cauza obstrucția sinusurilor, rezultând cu infecție. Tratamentul cu antibiotice (AB) poate preveni creșterea ulterioară a polipilor și minimiza sângerarea intraoperatorie. Antibioticoterapia trebuie să fie direcționată împotriva speciilor *Staphylococcus*, *Streptococcus* și anaerobi, care frecvent se întâlnesc în RSC [49]. Până în prezent nu există dovezi despre utilitatea și beneficiile folosirii AB topice în tratamentul pacienților cu RSC. Antibioticoterapia orală de scurtă durată, direcționată asupra culturii patogene, pare a fi o opțiune de tratament rezonabilă

pentru pacienții cu RSC cu/fără PN. Câteva studii prospective arată îmbunătățirea simptomelor clinice la 51-95% pacienți după antibioticoterapie, dar totuși există o deficiență a studiilor randomizate placebo-controlate referitor la eficacitatea lor. Există dovezi, care demonstrează că terapia cu macrolide de lungă durată este efectivă la pacienții cu RSC cu/fără PN. Atât studiile in vitro, cât și in vivo recomandă eritromicina, claritromicina și roxitromicina ca fiind efective în modularea inflamației RSC, conducând la îmbunătățirea simptomelor în 71-80% cazuri. Macrolodele favorizează diminuarea dimensiunii polipilor, având mai multe mecanisme de acțiune (antiinflamator, imunomodulator, antimucus, antimicrobian), toate îmbunătățind simptomele RSC [107, 108]. Macrolidele au demonstrat eficacitate, care se datorează mai mult mecanismului antiinflamator decât celui antimicrobian. AB non-macrolide nu au dovezi suficiente, pentru a fi recomandate în practică. [107]. Rolul bacteriilor în patogenia RSC cu/fără PN necesită investigații suplimentare prin studii clinice.

Aplicarea de decongestionante în PN nu a demonstrat modificări densitomerice la CT în sinusuri sau polipi, cu excepția decongestionării cornetului nazal inferior [105, 109]. Similar, un studiu clinic randomizat nu a demonstrat diferențe semnificative dintre administrarea placebo, epinefrinei și nafazolinei asupra dimensiunii PN la endoscopie și imagistică [105, 110]. Potențialele efecte adverse ale decongestionantelor nazale, reprezentate de congestia rebound și rinita medicamentoasă, împiedică utilizarea lor în PN [105].

Până în prezent nu există trialuri clinice controlate cu referire la utilizarea mucoliticelor, fitopreparatelor și lizatelor bacteriene în PN. S-a demonstrat că cetirizina, remediu antihistaminic, administrată în doză de 20 mg/zi timp de 3 luni, reduce semnificativ rinoreea și obstrucția nazală comparativ cu placebo în perioada postoperatorie, dar nu influențează dimensiunea polipilor [105].

Existența ipotezei neurogene-inflamatorii în patogenia PN a condus la studierea efectului Capsaicinei (substanță activă din ardeii roșii, iuți cu efect de neurotoxină) în PN. Un studiu clinic randomizat, efectuat de Zheng C și coaut. (2000) a demonstrat reducerea recurenței PN după ESS, după aplicarea a capsaicinei local [105, 111]. Senzația pronunțată de arsură la nivelul nasului, buzelor și hiperlacrimarea, în pofida aplicării anestheticului local, limitează utilizarea ei în RSCP.

Diureticele au început să se folosească în PN după obținerea rezultatelor pozitive la pacienții cu astm după inhalarea lor. Un trial clinic controlat nerandomizat (IIa) descrie reducerea recurenței PN la un follow-up de 1-9 ani după tratamentul chirurgical la 97 pacienți, la care s-a aplicat topic postoperator furosemid, comparativ cu 33 pacienți, la care s-a administrat topic mometazonă [105, 112]. Kroflic B. și coaut. într-un studiu clinic randomizat au comparat efectul tratamentului preoperator de scurtă durată dintre metilprednizolon cu efectul inhalăției furosemidului în PN, arătând că ambele sunt efective, dar fără diferențe semnificative după 7 zile,

în cea ce privește reducerea dimensiunii polipilor nazali la endoscopie, reducerea scorului simptomelor nazale (cu excepția olfacției, care a fost mai bună la pacienții cu metilprednizolon) și sângerarea intraoperatorie [105, 113]. Trialurile clinice randomizate de utilizare a diureticelor în PN, în special cele cu tratament de lungă durată, sunt deficitare.

Leucotrienele sunt suprareglate în astmul bronșic și PN, în special la pacienții cu sensibilitate la aspirină. Antagoniștii leucotrienelor (montelukast, zafirlucast și zileuton) au fost evaluați în numeroase studii, implicând pacienți cu RSCP. Unele studii necontrolate au raportat eficacitatea lor asupra simptomatologiei, dimensiunii polipilor nazali și scorului CT [44]. Câteva studii recomandă antileucotrienele în PN, așa ca montelukast, ca având eficacitate [105, 114]. Deci, antagoniștii leucotrienelor au demonstrat niște perspective în tratamentul RSCP. Totuși, datele trialurilor clinice randomizate nu sprijină consecvent beneficiul lor la toți pacienții cu RSC. Recomandările bazate pe dovezi de nivel I sunt limitate, cu rezultate negative, dar acestea ar putea fi considerate potențiale terapii [107].

RSCP este deseori recalcitrantă la tratamentul medicamentos și chirurgical. Recent au început să se studieze niște agenți biologici - anti-IgE, anti-IL-4, anti-IL-5, anti-IL-13 și GATA-3 DNzyme, ca și terapii adjuvante, inovative, de ultima oră, cu rezultate promițătoare pentru RSCP recalcitrantă. Acești agenți biologici specifici sunt omalizumabul (anti-IgE), reslizumabul (anti-IL-5), mepolizumabul (anti-IL-5), benralizumabul, dupilumabul (anti-IL-4/IL-13) și Hgd40/SB010 [115–117]. Eozinofilia abundentă este caracteristică pentru majoritatea pacienților cu RSCP [44]. Pacienții cu eozinofilie marcată exprimă nivel semnificativ de mare de IL-5 [44, 118]. Minimizarea circulației eozinofilelor poate fi realizată de inhibitorii IL-5, care au fost propuși ca strategie nouă de tratament. Actualmente nu există o claritate cu privire la eficacitatea lor [118]. Inhibitorii IL-5 pot diminua scorul PN, deși pot fi asociați cu efecte adverse. Siguranța dovezilor cu privire la efectul inhibitorilor IL-5 în RSCP este joasă [118]. Mepolizumabul și reslizumabul sunt anticorpi monoclonali umani anti-IL-5, studiați curent în tratamentul RSCP. Un trial clinic randomizat, placebo-controlat, dublu-orb, care a inclus 30 pacienți cu PN severă, refractară la terapia cu GCS, a relatat despre reducerea semnificativă a dimensiunii polipilor nazali după o unică injecție intravenoasă de mepolizumab pentru cel puțin o lună, comparativ cu placebo. S-a observat și o diminuare semnificativă a opacității la CT în grupul cu tratament [44]. Un alt studiu clinic randomizat, dublu-orb, placebo-controlat a arătat că o singură injecție de reslizumab la pacienții cu RSCP nu a prezentat îmbunătățiri semnificative ale simptomelor nazale sau scorului PN, comparativ cu controlul. Terapia anti-IL-5 reprezintă un domeniu provocator de studiu [44].

În RSCP nivelul total de IgE în secrețiile nazale, omogenatul de polipi nazali și ser a fost demonstrat că este mai mare decât la pacienții din grupul de control. Omalizumabul este un

anticorp monoclonal uman recombinat, care se leagă selectiv de IgE și reduce nivelul ei în ser și țesut, fiind aprobat pentru pacienții cu astm alergic moderat sau sever. Deși unele studii au raportat efecte benefice ale omalizumabului în RSCP, un studiu clinic randomizat [44] a arătat că nu există diferențe semnificative în opacificarea sinusurilor sau scorul SNOT-20 în grupurile de studiu.

Terapia biologică s-a dovedit a fi efectivă în PN prin reducerea scorului total endoscopic, (cu excepția unui studiu) și a scorului CT, îmbunătățirea calității vieții, fluxului de aer nazal, olfacției și diminuarea biomarkerilor asociați limfocitelor Th2. În ansamblu, utilizarea agenților biologici este considerată sigură și bine tolerată. Se incurajează efectuarea studiilor clinice cu mărimi mari ale eșantioanelor pentru demonstrarea eficacității lor [117].

RSCP este asociată cu o rată mare de recurență [119, 120]. Ablația chirurgicală a polipilor nazali este indicată pacienților, care nu răspund managementului medicamentos, pacienților cu infecții recurente sau trenante, precum și celor care au dezvoltat complicații [49]. Într-un studiu de cohortă prospectiv s-a arătat că 75% pacienți supuși polipectomiei simple au avut recurență de PN după o perioadă medie de follow-up de 8 ani. Polipectomia nazală este deseori numită „chirurgie de calitate a vieții”, deoarece este una de ușurare a simptomelor și nu una de tratare [119].

GCS topici și posibil și sistemici reprezintă strategia inițială de tratament al RSCP, cu ESS rezervată pacienților, la care a eșuat terapia maximală medicamentoasă (maximal medical therapy, MMT) [121–123]. Actualmente nu există un consens cu referire la definirea MMT [122].

Numeroase studii susțin că ESS este o metodă efectivă de tratament al RSCP medicamentos-recalcitrante, dar cu o rată considerabilă de recurență [44, 123]. Există o eterogenitate de date cu referire la prevalența recurenței PN după FESS. Conform unui studiu [60], rata recurenței PN variază de la 15-25%. Conform altui studiu de cohortă, prospectiv, multicentric [124], care a investigat prevalența recurenței PN după FESS și tratamentul medicamentos continuu, în 40% cazuri s-a observat recurență la un follow-up de 18 luni - date comparabile sau mai mici decât ale altor studii de cohortă, care au raportat o rată a recurenței PN de 50–60% [120, 125].

Există studii care confirmă relația dintre eozinofilia mucoasei, recurența postoperatorie și severitatea bolii în PN [72]. Pacienții cu eozinofilie a mucoasei au o rată de recurență a PN mai mare decât pacienții fără eozinofilie [78]. Pacienții cu RSCP și boală respiratorie exacerbată de aspirină sunt, deseori, recalcitranți la tratamentul standard medicamentos și chirurgical. Este raportat că rata eșecului ESS la acești pacienți este de 90% [126]. Prezența astmului și intoleranței la aspirină determină o recurență mai agresivă a PN [120].

Administrarea GCS după ESS reduce inflamația, formarea polipilor și aderențelor. Dispozitivele intranazale bioabsorbabile, eliberatoare de steroizi (steroid-eluting bioabsorbable

intranasal devices) sunt niște tehnologii noi, care se cred că îmbunătățesc expunerea medicamentoasă locală, minimizând efectele adverse sistemice ale GCS, deși există date limitate cu referire la utilizarea lor [127].

Tratamentul curent al RSCP este încă unul provocător, cu o rată mare de recurență. Cercetările în curs de desfășurare cu privire la patogenie, la profilul endotipului RSCP au scopul de a înțelege mai bine complexitatea acestei boli multifactoriale pentru personalizarea și creșterea eficacității tratamentului [128].

1.2 Stresul oxidativ: aspecte fiziopatologice și implicații în rinosinuzita cronică polipoasă

Stresul oxidativ (SO) este termenul folosit pentru a descrie afecțiunile produse de moleculele de oxigen distrugătoare numite radicali liberi (RL) sau specii reactive de oxigen (SRO). Celulele organismului uman se pot apăra de atacul SRO prin numeroase mecanisme antioxidante, prevenind sau diminuând injuria, cauzată de oxidare. SO se definește, în esență, ca dezechilibrul dintre oxidanți și antioxidanți, în favoarea oxidanților, având potențial distructiv și patogenetic [11, 129]. SO și SRO sunt inerent legate de metabolismul uman. SRO sunt esențiale în menținerea funcției normale celulare. În concentrații mici SRO pot acționa ca molecule celulare și intracelulare de semnalizare, astfel favorizând funcțiile biologice normale. Excesul de SRO, datorat accelerării producerii sau deficienței sistemelor antioxidante de apărare, acționează asupra importantelor macromolecule, conducând la injurie celulară și dereglare homeostatică. Ținta SRO includ toate tipurile de molecule, printre care ținte majore se enumeră carbohidrații, lipidele, acizii nucleici și proteinele [27, 129–131].

1.2.1 Stresul oxidativ: sisteme oxidante/antioxidante, surse de proveniență și mecanisme de injurie

Oxidantii și sursele de proveniență în organismul uman

Din punct de vedere chimic oxidanții sau SRO reprezintă niște compuși, care derivă din oxigenul molecular și care au tendința de a dona sau accepta un electron, comportându-se ca oxidanți sau reductanți, capabili să inițieze reacții agresive de oxidare la suprafața membranei celulare sau intracelular, dacă nu sunt contracarați de antioxidanții endogeni [27, 129, 131]. Există două tipuri de SRO: radicali liberi (RL) și non-radicali. RL sunt specii înalt reactive, ce au în structura lor un electron sau mai mulți electroni nepereche. RL includ molecule relativ mici de anionul superoxid, radicalii hidroxil, alcoxil, peroxil și hidroxiperoxil. Non-radicalii sunt creați atunci când doi RL donează electronul său nepereche. Non-radicalii derivați din oxigen includ oxigenul singlet, peroxidul de hidrogen, acidul hipocloros, ozonul, peroxinitritul. Semnificație

fiziologică majoră posedă trei SRO, inclusiv radicalul de anion superoxid ($O_2^{\bullet-}$), radicalul de hidroxil (HO^{\bullet}) și peroxid de hidrogen (H_2O_2) [27, 129, 131].

Sursele majore de proveniență a SRO în organism pot fi convențional divizate în surse endogene și surse exogene. SRO pot fi generate de diverse sisteme endogene pe parcursul fenomenelor metabolice esențiale prin expunerea la diverse condiții fiziochimice și patologice. RL endogeni se formează din activitatea lanțului respirator mitocondrial (cea mai importantă sursă endogenă de RL), din activitatea enzimelor reticolului endoplasmatic (metabolismul xenobioticelor), din activitatea lizozomilor, peroxizomilor, oxihemoglobinei, în cursul inflamației, fagocitozei, biosintezei eicosanoizilor în membranele celulare, din activitatea oxidoreductazelor, xantinoxidazei etc. [131]. RL pot fi generați ca rezultat al reperfuziei după ischemie și necroză celulară, asocată cu eliberarea de purine, responsabile pentru producerea a doi radicali de superoxid. Mai mult ca atât, RL pot apărea în asociere cu hemoragia tisulară, care este responsabilă de generarea RL hidroxil și peroxid de hidrogen. RL pot deriva din metabolismul purinelor (din ADN-ul celulelor lezate), din metabolismul catecolaminelor, prostaglandinelor și biosinteza acidului uric [11, 129]. RL pot fi generați din surse exogene, care pătrund în organismul uman din mediul extern sau care se formează ca urmare a expunerii la radiația ionizantă, ozon, hiperoxie/hipoxie, hipertemie, fum de țigară (NO_2), ioni ai metalelor grele (fier, cupru, cadmiu, mercur, nichel, plumb, arseniu), substanțe poluante din mediu, chimicale industriale, pesticide, anumite medicamente, alimente, droguri etc. [27, 129, 131]. Dacă impactul RL exogeni poate fi limitat prin depunerea anumitor eforturi, atunci nu se poate efectua același lucru și cu RL endogeni.

În condiții fiziologice SRO joacă roluri importante în procesele metabolice normale (mobilizarea sistemelor de transport al ionilor, cicatrizarea leziunilor, reparația celulară prin stimularea genelor stres-inductibile, homeostazia sanguină, participarea activă în sistemele biologice redox de semnalizare, implicarea în imunitatea antibacteriană - prin fagocitoză) [129]. SRO pot acționa negativ asupra funcției celulelor. Reacțiile SRO cu substraturile organice sunt complexe. Natura leziunilor oxidative care pot determina moartea celulei nu este întotdeauna evidentă. Leziunile determinate de SO pot fi clasificate în: leziuni ale ADN-ului, oxidări acizilor grași polinesaturați din lipide, oxidări aminoacizilor din proteine și oxidării carbohidraților [129].

Sisteme antioxidante de apărare și surse de proveniență

Celulele se pot apăra de atacul SRO și efectelor lor lezante prin numeroase mecanisme integrate în organismul uman în sistemul antioxidant de apărare. Acest sistem cuprinde un număr mare de elemente, care neutralizează efectul potențial negativ al RL chiar și în concentrații foarte mici, fiind la fel de divers ca și RL. Celulele conțin o varietate de substanțe capabile de scavenging pentru multiple specii radicalice, asigurând protecție maximă. Antioxidanții (AO) pot fi produși

de organismul uman, pot proveni din exterior ca urmare a aportului dietetic sau pot fi administrați direct ca remedii medicamentoase cu efecte antioxidante. Prin urmare, AO pot fi clasificați în dependență de: (1) localizarea celulară - AO intracelulari (glutathionul redus, tioredoxin-reductaza) și AO extracelulari (acidul uric, albumina, ceruloplasmina, bilirubina, vitamina C, β -carotenul, vitamina E, acidul folic); (2) mecanismul de acțiune - AO enzimatici (superoxid dismutaza, glutathion peroxidaza, glutathion reductaza, catalaza) și AO neenzimatici (glutathionul, vitamina C, β -carotenul, vitamina E, seleniu, bilirubina, acidul uric, etc.); (3) natura chimică - AO anorganici (seleniul, zincul, magneziul), AO liposolubili (tocoferoli, caratenoizi, bilirubina) și AO hidrosolubili (glutathionul, vitamina C, acidul uric, creatinina, cisteina etc.); (4) modul de obținere - AO naturali și AO sintetici (medicamente cu efecte antioxidante: anestezice locale, blocați ai canalelor de calciu, inhibitori de xantinoxidază, agenți chelatori de fier, etc.) [27, 129, 132]. AO sunt niște substanțe foarte reactive, predispuse la oxidare. Unii AO pot manifesta activitate prooxidantă în anumite condiții, fiind influențate de lumină, pH, temperatură și ioni ai metalelor [133].

Excesul de producere a SRO și/sau deficiența sistemului antioxidant de apărare în restabilirea balanței redox celulare, conduc la un dezechilibru, exprimat prin SO, care induce injuria biomoleculilor, fiind trigger al mai multor patologii. SO se poate desfășura în interiorul sau exteriorul celulei. SO intracelular poate conduce la necroza celulară sau la o dezorganizare a celulei, fiind catastrofală în cazul celulelor care nu se pot multiplica. De asemenea, SO extracelular este citotoxic. Țesuturile organismului uman, inclusiv și organele ORL sunt inevitabil expuse la SO, acesta cauzând injurie locală. Patogenia mai multor entități nozologice ORL este asociată cu SO (rinita, rinita alergică, RSC, PN, otita medie cu efuzie, otita medie cronică și cea colesteatomatoasă, timpanoscleroza, boala Meniere, hipoacuzia sensoroneurală, tonzilita, patologia laringelui, tumorile) [129, 134].

1.2.2 Implicarea stresului oxidativ și inflamației oxidative în patogenia rinosinuzitei cronice polipoase

RSCP este o patologie multifactorială, inflamația deținând unul din cele mai importante roluri. În dependență de durata și activitatea procesului inflamator, reacțiile oxidative inițiate de SRO emerg de la mecanismele de adaptare fiziologică spre unele patologice, formând o verigă patogenetică importantă, care determină severitatea RSCP.

Principalele mecanisme de implicare ale SO în patogenia RSCP

Mai multe studii raportează că schimbările histologice din RSCP corelează cu infiltrarea de celule inflamatorii. Ca rezultat al inflamației, neutrofilele activate migrează spre locul

inflamației, unde exercită activitate bactericidă prin producerea SRO, care la rândul lor inițiază un set de perturbări celulare și intracelulare la nivel de mucoasă sinonazală. Examinarea prevalenței biofilmului bacterian în diferite arii a mucoasei rinosinuzale la pacienții cu RSC, conform unui studiu, a relatat că acesta predomină mai mult la pacienții cu RSCP comparativ cu RSC fără PN, fiind preponderent distribuit în zona bulei etmoidale și procesului uncinat comparativ cu cornetul mediu. Aceasta susține ideea implicării biofilmului bacterian în patogenia RSCP [87]. Prin urmare, la nivel de țesuturi nazale și paranasale principala sursă de RL o constituie neutrofilele, care eliberează SRO ca și component al răspunsului inflamator înăscut. SRO sunt capabile de a distruge bacterii, fungi, paraziți. Formarea SRO este favorizată de citokinele proinflamatorii ca IL-1 și TNF- α [5, 129]. PN este considerată un răspuns tisular la condiția inflamatorie asociată cu SO și cantitatea crescută de celule inflamatorii, în special eozinofile și neutrofile.

Epiteliul nazal joacă un rol crucial în formarea polipilor nazali. Mecanismul patogenetic al RSCP, descris de Norlander și coaut., stipulează că un defect al epiteliului rinosinuzal sau o trauma mai profundă a mucoasei, indusă de unele microorganisme poate fi esențială în formarea PN [135, 136]. Wladislavosky-Waserman și coaut. au raportat și ei despre implicarea injuriei epiteliale în formarea PN [136, 137]. Dagi și coaut. au descris că injuria tisulară din cadrul PN este cauzată de RL, susținând că aceștea conduc la edemul mucoasei în stadii timpurii și injurie epitelială în stadii tardive. Edemul mucoasei rinosinuzale apare ca rezultat al afectării transportului de ioni prin epiteliul nazal ca și consecință a disfuncției pompei de transport. Oxidanții afectează membrana celulară a pompelor de ioni, favorizând creșterea Na⁺ intracelular, transportul Ca²⁺ în celulă și scăderea K⁺ intracelular [136].

Miofibroblaștii din țesutul sinonazal sunt implicați în formarea polipilor nazali prin inducerea acumulării de matrice extracelulară. SRO sunt eliberate în cursul diferențierii fibroblaștilor în miofibroblaști. Stimularea cu TGF- β 1 crește producerea de SRO de către fibroblaștii nazali. S-a demonstrat că diferențierea de miofibroblaști și producerea de collagen în polipii nazali poate fi prevenită prin inhibarea SRO cu unele remedii cu proprietăți antioxidante, cum ar fi diphenyliodonium, N-acetylcysteinum și ebselen [129].

În țesuturile sănătoase ale căilor respiratorii, celulele epiteliale sunt unite prin joncțiuni puternice pentru a forma o barieră fizică protectivă. Patogenii inhalați (virusuri, bacterii, spori de fungi) sunt tapetați de mucus, apoi eliminați prin intermediul clearance-ului mucociliar (MCC). Mișcările constante ale cililor conduc la mișcarea patogenului, tapetat de mucus spre orofaringe, de unde este eliminat fie prin expectorare, fie prin înghițire. MCC este reglat de secreția de mucus, precum și de transportul fluidelor, care controlează vâscozitatea mucusului. Transportul mucociliar este complementat de generarea de SRO, SRN și peptide antimicrobiene (Figura 1.4) [85].

Mucoasa sinonazală generează SRO, care pot distruge direct bacteriile. Lactoperoxidaza catalizează oxidarea substratului prin peroxidul de hidrogen (H_2O_2). Celulele epiteliale ale căilor respiratorii produc H_2O_2 prin acțiunea izoformelor NADPH oxidazei, inclusiv DUOX1 și DUOX2. După o expunere mai prelungită la patogeni, celulele epiteliale încep să secrete citokine pentru activarea căilor inflamatorii și recrutarea celulelor cu funcții imune (Figura 1.4) [85].

Generarea de oxid nitric (NO) de către epitelii sinonazal se consideră a fi crucială pentru imunitatea înăscută a căilor respiratorii, sursa principală fiind sinusurile paranazale. NO este generat din L-arginină de enzima nitric oxid sintază (NOS), izoformele căreia variază în dependență de mRNA (messenger ribonucleic acid) indus sau continuu, precum și de sensibilitatea la calciul intracelular. Izoformele NOS sunt exprimate în cilii și microviliile celulelor epiteliale, sinusurile maxilare fiind totuși sediul cu expresie maximă. Fiziologic NO activează guanil-ciclaza pentru a crește mișcările ciliare prin cGMP (cyclic guanosine monophosphate) și protein-kinaza G, deci contribuie la clearance-ul mucociliar. NO și derivații săi recativi, precum peroxinitritul, pot distruge direct proteinele bacteriene și ADN-ul lor și pot inhiba replicarea virală [85].

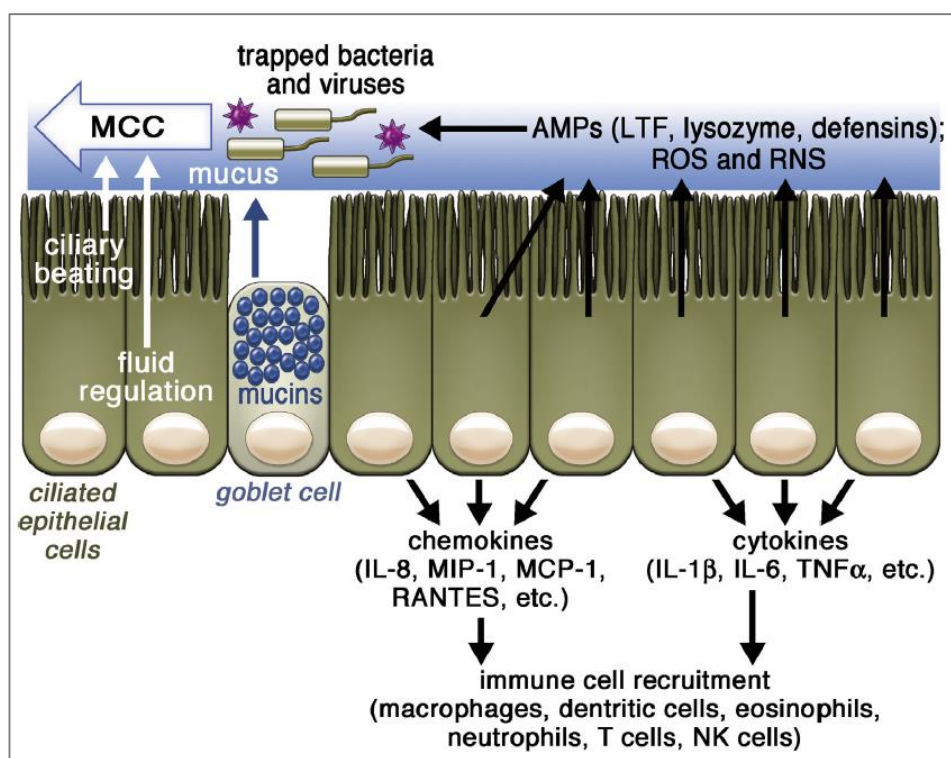


Fig. 1.4. Reprezentarea schematică a imunității înăscute la nivel sinonazal cu generarea fiziologică de SRO și SRN [85]

NO, un radical liber foarte reactiv, cu proprietăți de a difuza prin țesuturi, este implicat în reglarea mai multor procese fiziologice și patologice. NO are rol important și în patogenia RSCP. După cum a fost menționat, epitelii sinusurilor pare a fi sursa principală de NO în sistemul

respirator. NO exercită mai multe efecte asupra țesuturilor. La nivel sinonazal NO joacă un rol dual – crește frecvența mișcărilor ciliare prin calea de semnalizare intracelulară și difuzează în mucus, unde opune rezistență împotriva bacteriilor și virusurilor [29, 129, 138]. În afară de efectele fiziologice, NO este un important co-factor în migrarea și proliferarea keratocitelor, angiogenează și depozitarea de colagen. NO este implicat în recrutarea celulelor inflamatorii, inhibarea apoptozei eozinofilelor, dereglarea citoarhitectonicii, conducând la modificări ale matricei extracelulare și extravazarea lichidului cu edemul consecvent [29, 129].

Anterior a fost demonstrat că receptorii celulelor epiteliale ale căilor respiratorii superioare detectează niște molecule, numite „quorum-sensing”, secretate de bacteriile gram-negative, care ulterior declanșează producerea de NO cu efect bactericid. Potrivit unor studii, moleculele „quorum-sensing”, secretate de *Staphylococcus aureus* (bacterie gram-pozitivă) și *Staphylococcus epidermidis* (bacterie gram-pozitivă, coagulaz-negativă) declanșează răspuns imun înăscut în celulele epiteliale sinonazale, exprimat prin secreția de NO. Răspunsul pacienților prin secreția de NO după interacțiunea cu molecule de patogeni secretate de bacterii s-a dovedit a fi unul eterogen, probabil datorită diferențelor genetice. Prin urmare, eterogenitatea genetică în producerea de NO, declanșată de bacterii poate juca rol în patogenia RSC [138, 139].

Unele studii susțin că nivelul ridicat de NO este atribuit apărării in vivo a gazdei, pe când altele sugerează despre efectul defavorabil al acestuia în cantitate mare pentru mucoasa sinonazală. Existența numărului mare de metode de investigare a NO, precum și a studiilor eterogene în populație limitează concluzia de utilizare a NO ca marker de diagnostic, de pronostic, de indicator al eficacității tratamentului la pacienții cu suferință rinosinuzală.

AO au un rol nu mai puțin important ca oxidanții în patogenia RSCP. Un studiu recent (2017) a avut scopul de a investiga polimorfismul genetic al enzimelor antioxidante precum superoxid dismutaza (SOD2), catalaza (CAT), nitric oxid sintaza inductivă (iNOS) la pacienții cu RSCP eozinofilică și non-eozinofilică, dar și efectul polimorfismului genetic al AO asupra patogeniei RSCP. Ca și rezultat s-au obținut diferențe semnificative dintre RSCP eozinofilică și grupul de control în segmentele de gene, care codifică enzimele iNOS (distribuția GG genotipului pentru (-277) A/G polimorfism în genele iNOS) și enzimele CAT (distribuția TT genotipului pentru A/T polimorfism în genele CAT în poziția -21) ($p < 0,05$). Prin urmare, nivelul crescut de SRO, considerate factori efectivi în patogenia RSCP, pot apărea datorită polimorfismului genetic al enzimelor sistemului antioxidant și deci, pot contribui la patofiziologia polipilor nazali [140].

Epteliul nazal este primul epiteliu respirator expus la poluanții mediului, protejând căile respiratorii inferioare. Conform datelor literaturii, există asocierea dintre poluarea aerului și prevalența crescută de patologii cronice rinosinuzale [134]. Un component al imunității înăscute

a mucoasei rinosinuzale împotriva patogenilor inhalați îl constituie eliberarea continuă de peroxid de hidrogen (H_2O_2) în secrețiile nazale, precum și a citkinelor proinflamatorii și a mucusului. Expunerea prelungită la particule poluante favorizează eliberarea continuă a H_2O_2 , ceea ce contribuie la declanșarea SO, ca parte a mecanismului de apărare împotriva poluanților. Efortul de a reduce particulele poluante din mediu s-ar solda cu diminuarea producerii H_2O_2 , precum și a citokinelor proinflamatorii, mucusului, prevenind instalarea SO în epiteliul sinonazal [141].

Acidul hipocloos (HClO), un non-radical derivat din oxigen, este format ca rezultat al acțiunii mieloperoxidazei în țesuturile sinonazale, având abilitatea de a produce injurie țesuturilor învecinate. Cu toate acestea, a fost demonstrat că HClO în concentrații mici exprimă activitate antibacteriană și antivirală (împotriva influenza virusului, împotriva rinovirusului) ca și parte a mecanismelor normale de apărare [129].

Ozonul, un non-radical derivat din oxigen, crește direct nivelul de RL și sinteza de ADN. Expunerea la ozon cauzează peroxidarea lipidelor și induce influxul de neutrofile în epiteliul sinonazal. Chiar și o expunere scurtă poate cauza eliberarea de mediatori ai inflamației - mieloperoxidaza, proteine cationice eozinofilice, lactat dehidrogenaza și albumina [27]. Expunerea la ozon afectează și MCC al epiteliului sinonazal, crește permeabilitatea celulelor și facilitează migrarea celulelor inflamatorii cu răspunsuri proliferative și secretorii. Se secretă citokine (ciclooxigenaza și lipooxigenaza), care contribuie la producerea RL și diminuarea MCC [129]. Prin urmare, ozonul are efecte proinflamatorii asupra epiteliului sinonazal expus.

1.2.3 Influența unor tratamente medicamentoase asupra statutului oxidant/antioxidant în rinosinuzita cronică

Expresia glutathionredoxinei-1 (GRx-1, oxidoreductază glutathion-dependentă) reprezintă linia întâi de apărare împotriva SO la pacienții cu inflamație cronică a mucoasei rinosinuzale. Expresia acestei enzime în RSCP este semnificativ mai mare decât în mucoasa nazală normală. IL-1 β crește producerea intracelulară de SRO. Această creștere poate fi inhibată de N-acetilcisteină, cunoscut ca mucolitic și antidot în supradozarea acetaminofenului. GCS intranazali și sistemici pot regla expresia GRx-1 și respectiv formarea de SRO induse de IL-1 β , cu ameliorarea permeabilității fluxului de aer la pacienții cu RSCP [11, 129].

Antibioticele (AB) sunt pe larg utilizate în tratamentul RSC. S-a demonstrat că antibioticele cu efect bactericid favorizează formarea SRO și susțin inflamația în celulele sinonazale umane. Kohanski M și coaut. au realizat un studiu experimental, care a investigat influența AB bactericide cum sunt amoxicilina și levofloxacină și antibioticului bacteriostatic cum este claritromicina asupra celulelor epiteliale sinonazale, prelevate în timpul ESS. Ca și rezultat s-a stabilit că AB

bactericide cresc semnificativ nivelul de SRO în asociere cu expresia genică a sistemului antioxidant, precum și expresia și producerea de citokine proinflamatorii TNF- α și IL-1 β . Prin urmare, aceasta sugerează că utilizarea prelungită, inadecvată sau nemotivată de AB bactericide în tratamentul rinosinuzitelor poate rezulta cu injurie a epitelului sinonazal, produsă de SO ca urmare a acțiunii SRO [142].

Este cunoscut faptul că macrolidele au efect antiinflamator, imunomodulator și efect de reparare a țesuturilor. Hyo-Hyun Park și coaut. [143] au efectuat un studiu, scopul căruia a fost de a determina efectul macrolidelor - eritromicina (EM) și roxitromicina (RXM) asupra diferențierii fibroblaștilor din polipii nazali în miofibroblaști și matrice extracelulară, acestea fiind induși de TGF- β 1, și de a determina dacă oxidaza NADPH-4 (NOX-4) și SRO sunt implicate în acest proces. Ca și rezultat s-a obținut că în fibroblaștii derivați din polipii nazali, EM și RXM inhibă semnificativ atât expresia α -SMA și mRNA a colagenului tip I și tip III, reducând nivelul lor considerabil, cât și producerea de SRO și NOX-4 la aceeași concentrație. Prin urmare, aceste rezultate sugerează despre faptul că EM și RXM pot juca un rol important în inhibarea dezvoltării polipilor nazali prin efectul lor antioxidant [143].

S-a demonstrat că acidul hipocloros (HClO), non-raical derivat din oxigen, poate produce injurie țesuturilor sinonazale, cu toate că posedă activitate antibacteriană și antivirală (activitate anti-rinovirus și anti-influenza virus) [129, 144]. Tratamentul cu HClO poate inhiba semnificativ secreția de citokine proinflamatorii ca IL-6 și IL-8, sinteza cărora este indusă de rinovirusul uman, reducând considerabil titrul virusului în țesutul sinonazal [5, 129]. Într-un studiu prospectiv randomizat, placebo-controlat, Myeong Sang Yu și coaut. [144] au arătat că irigarea mucoasei sinonazale cu doze mici de HClO la pacienții cu RSCP refractară la tratamentul medicamentos pentru o perioadă de opt săptămâni duce la ameliorarea simptomatologiei RSC prin diminuarea scorului SNOT-20 ($p < 0,05$) și diminuarea Rhinosinusitis Disability Index ($p < 0,05$), comparativ cu grupul placebo. Prin urmare, doze mici de HClO pot fi utilizate la pacienții cu RSC refractară la tratamentul medicamentos ca și terapie adjuvantă [144].

1.3 Sinteza capitolului 1

În urma parcurgerii literaturii de specialitate, am identificat și prezentat date actuale despre particularitățile etiopatogenetice, clinico-epidemiologice, diagnostice și curative ale RSC, inclusiv celei cu PN, care ne-au permis stabilirea stadiului actual al cunoașterii al problemei abordate. Ampla analiză a literaturii de specialitate pe marginea etiopatogeniei RSCP a condus la surprinderea unor importante direcții, care au constituit cadrul teoretic al dezvoltării tezei.

RSCP s-a dovedit a fi o afecțiune multifactorială, cu patogenia incomplet elucidată, în pofida numeroaselor studii în domeniu. RSCP se atestă ca o entitate cu un scor diminuat al calității vieții, cu efecte socio-economice enorme, dificil de tratat și cu o rată de recurență mare în pofida existenței tratamentului modern medicamentos și chirurgical, rămânând o provocare pentru medicii otorinolaringologi din prisma managementului terapeutic oportun și prevenirii recurențelor. Tratamentul RSCP rămâne o problemă medicală de mare actualitate. RSCP trebuie abordată primar ca o patologie cu posibilitatea de a fi tratată medicamentos, tratamentul chirurgical ameliorând starea și facilitând medicația nazală. Unica metodă de tratament medicamentos cu eficacitate demonstrată este reprezentată de GCS, dar aceștea induc o serie de reacții adverse și nu întotdeauna previn recidivarea. În curs de studiere și aplicare sunt terapiile cu agenți biologici.

O temă de discuție importantă prezintă patogenia RSCP. Este stipulat că RSCP este o patologie multifactorială, inflamația deținând unul din cele mai importante roluri. RSCP este caracterizată prin creșterea populațiilor de limfocite T helper (Th1, Th2, Th17), eozinofile, neutrofile, fibroblaști, celule Goblet, mastocite, care reflectă interconexiunea dintre factorii mediului (bacterii, virusuri, fungi) și răspunsul imun local sinonazal. În dependență de tipul inflamației predominant –tip 1 sau tip 2, RSC se clasifică în endotipururi – RSC fără PN, RSCP eozinofilică și RSCP non-eozinofilică, cea ce prezintă interes pentru stabilirea tacticii de tratament și evaluarea pronosticului. Răspândirea neuniformă a endotipururilor RSCP implică mai multe întrebări nesoluționate. Până în prezent în Republica Moldova nu există studii, care ar fi stabilit endotipurul predominant de RSCP.

Cercetările științifice reflectă aspectele patogenetice de implicare a SO (prin SRO) și SN (prin SRN) în RSCP prin perturbări ale peroxidării lipidelor, oxidării proteinelor, precum și ale mecanismelor de apărare antioxidante. Inflamația rinosinuzală, favorizată de SRO și formarea de polipi nazali poate fi prevenită prin blocarea, eliminarea sau facilitarea degradării SRO prin acționarea cu antioxidanți, care se presupune că pot avea rol preventiv în PN.

Înțelegerea mecanismelor patogenetice ale RSCP preced problema depistării metodelor alternative de tratament. Stabilirea cauzelor implicării SO și întreținerii inflamației cronice rinosinuzale cu formarea polipilor va permite realizarea unor tratamente mai eficiente și țintite pentru pacienții cu RSCP, în special pentru cei refractari la tratamentul existent, pentru pacienții cu PN recidivantă și asociată cu comorbidități, ce determină „dificultatea de a trata”. Investigarea markerilor SO, DNO, sistemului antioxidant, precum și citokinelor inflamatorii, așa cum apar descrise în literatura de specialitate și încercarea de a corela valorile lor cu aspectele clinice ale pacienților cu PN a constituit punctul de plecare pentru formularea unor ipoteze, ce au stat la baza studiului constatativ.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1 Etapizarea studiului

În vederea cercetării impactului SO în patologia RSCP, s-a proiectat un studiu analitic, ce prevede patru etape consecutive: (I) Elaborarea planului general de cercetare cu documentarea științifică în domeniu, determinarea scopului și obiectivelor de cercetare și aprecierea volumului și perioadei de studiu; (II) Acumularea materialului de cercetare (selectarea pacienților, elaborarea și completarea chestionarelor, examinarea clinică și de laborator); (III) Analiza rezultatelor obținute; (IV) Evaluarea rezultatelor obținute, cu stabilirea concluziilor și recomandărilor (Figura 2.1).

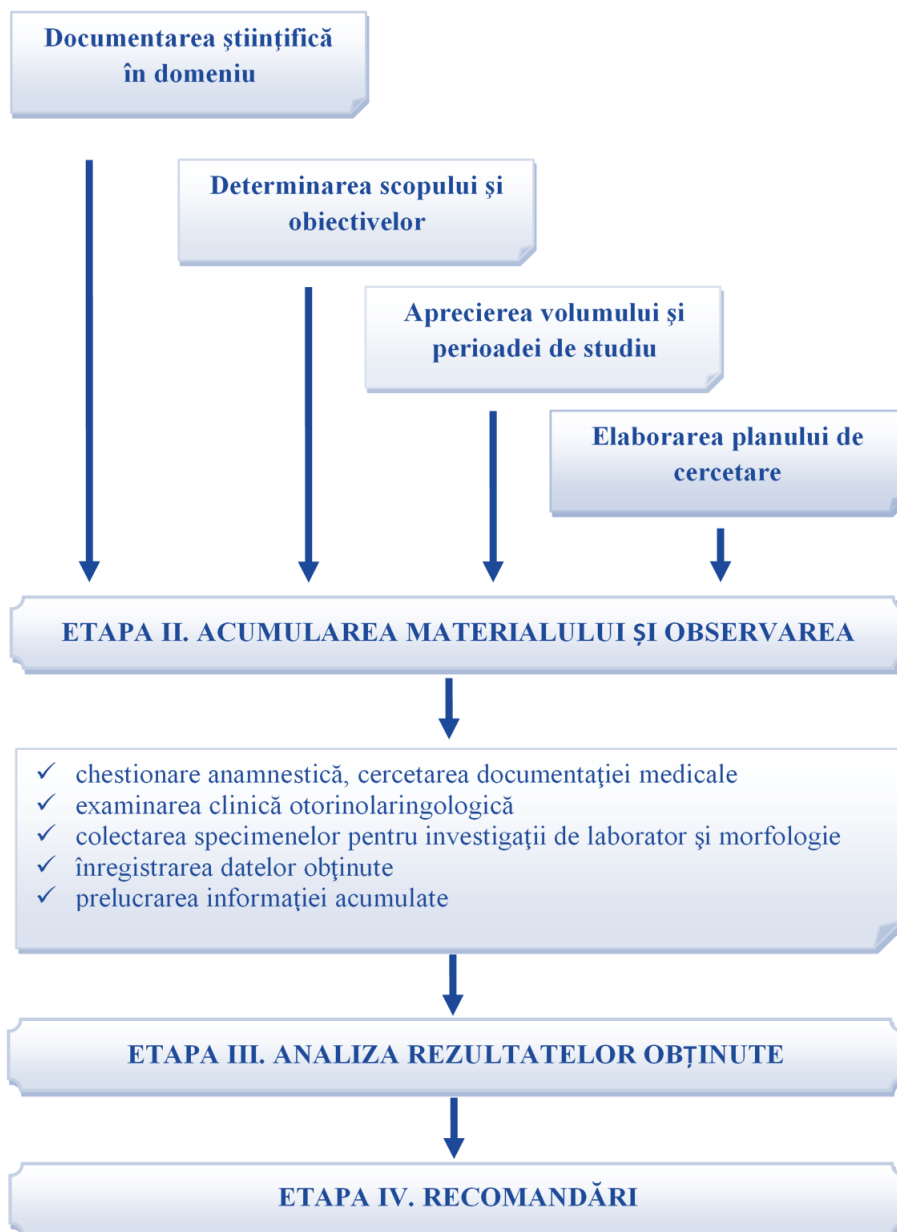


Fig. 2.1. Etapizarea studiului

A fost efectuat un studiu analitic de tip caz-control, desfășurat în perioada anilor 2016-2019, în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki – *WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Protocolul studiului a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (Proces verbal Nr 30 din 29.03.2016). Bolnavii au fost informați că vor face parte dintr-un studiu de cercetare, li s-a prezentat planul detaliat al studiului și s-a obținut acordul informat al acestora. Studiul a fost realizat în cadrul secției Chirurgie Funcțională, Fonoaudiologie și Recuperare ORL a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”. În studiu au fost recrutați 86 pacienți cu suferință rinosinuzală internati în secția ORL pentru intervenție chirurgicală programată. Au consimțit de a participa în studiu 86 pacienți. Eșantionul general al studiului a cuprins 86 pacienți eligibili cu vârsta cuprinsă între 19-75 ani.

2.2 Metodologia studiului analitic caz-control

Pentru realizarea scopului și obiectivelor studiului de față ce emerg spre a determina impactul SO la pacienții cu RSCP, s-a determinat drept protocol metodologic efectuarea studiului epidemiologic analitic de tip caz-control (Figura 2.2).

Volumul eșantionului reprezentativ, calculat după formula caracteristică dată mai jos, este de 86. Subiecții de studiu cu polipi nazali sunt numiți *cazuri* și subiecții de studiu fără polipi nazali sunt numite *persoane de control*.

Volumul eșantionului reprezentativ pentru studiul caz-control a fost determinat după formula recomandată de către *Centrul de Control al Maladiilor din Atlanta*:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2} \quad [145], \text{ unde:}$$

P_0 = proporția expușilor din grupul de control (proporția pacienților cu patologie rinosinuzală cronică) - (grupul neexpus). SO se așteaptă să apară în 40% cazuri ($P_0=0,4$).

P_1 = valoarea estimată a proporției expușilor din grupul cazurilor (pacienților cu RSCP) - presupunem că acest indicator va fi mărit de 2 ori ($P_1=0,8$)

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,6$$

Z_{α} - valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha}=1,96$

Z_{β} - valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 95,0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 1,65$

f = Proporția subiecților, care se așteaptă să abandoneze studiul din diferite motive $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Întroducând datele în formulă, am obținut n - volumul eșantionului reprezentativ:

$$n = \frac{1}{(1-0,1)} \times \frac{2 \times (1,96 + 1,65)^2 \times 0,6 \times (1-0,6)}{(0,4-0,8)^2} = 43$$

Deci, numărul minim de pacienți incluși în studiu trebuie să fie de 43 pentru fiecare lot. În cadrul studiului s-au analizat datele din trecut, pentru a evalua expunerea subiecților din studiu la factorul de risc – SO (Figura 2.2). Persoanele de control selectate au fost identice cazurilor în ceea ce privește simptomul de bază - obstrucția nazală și potențialul de expunere – SO.

Pentru cercetare au fost create două loturi:

- Lotul cazurilor L_1 , care a inclus 43 pacienți cu RSCP;
- Lotul de control L_0 , care a inclus 43 pacienți cu deviația septului nazal (DSN) și hipertrofia de cornete (HC);

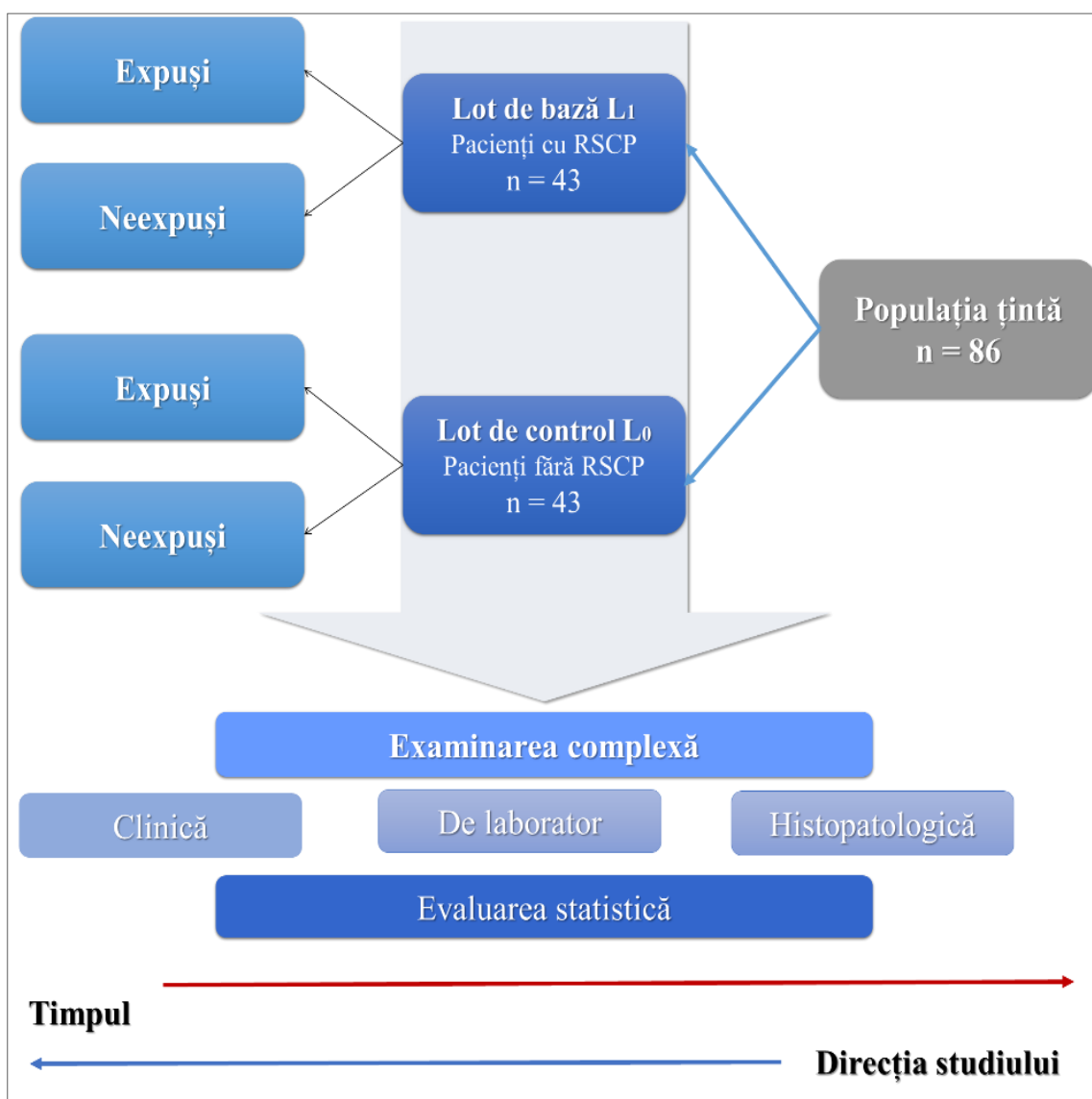


Fig. 2.2. Design-ul studiului

Până la inițierea selectării pacienților în loturile de studiu, s-au determinat criteriile de eligibilitate a populației studiate. A fost întocmită lista caracteristicilor folosite pentru selecția pacienților eligibili includerii în studiu - criteriile de includere și criteriile de excludere.

Criterii generale de includere în studiu au fost următoarele:

- ✓ Criteriile EP₃OS de definire a rinosinuzitei cronice polipoase la adult (EP₃OS 2012, 2020) [2, 35];
- ✓ Diagnosticul de rinită cronică hipertrofică sau deviație a septului nazal cu scorul VAS pentru obstrucția nazală, comparabil cu cel din rinosinuzita cronică polipoasă;
- ✓ Vârsta > 18 ani;
- ✓ Consimțământul informat obținut de a participa la studiu.

Selecția cazurilor: Criteriile de includere în lotul de cazuri au fost criteriile *Ghidului de Referință European în Rinosinuzită și Polipoza nazală (E₃POS)* de definire a rinosinuzitei (inclusiv polipozei nazale) la adult - proces inflamator al nasului și sinusurilor paranazale, caracterizat prin prezența a două sau mai multor simptome, dintre care unul ar trebui să fie obstrucția/congestia nazală sau rinoreea anterioară sau posterioară: ± durere facială/presiune facială ± hiposmie sau anosmie și fie semne endoscopice de: - polipoză și/sau - rinoree mucopurulentă din meatul mijlociu și/sau - edemul/obstrucția mucoasă primară a meatului mijlociu și/sau modificări CT - modificări ale mucoasei complexului osteomeatal și/sau ale sinusurilor [2, 35].

Selecția controlului: Pacienții din lotul de control au fost selectați aleatoriu din aceeași secție, aceștea prezentându-se pentru intervenție chirurgicală programată de septoplastie sau turbinoplastie. Indicațiile chirurgicale au fost stabilite în baza deciziei clinice, independent de participarea în studiu.

Criterii de excludere din studiu au fost următoarele:

- ✓ Vârsta < 18 ani;
- ✓ Sarcina și lactația;
- ✓ Persoane care suferă de boli cronice grave (hepatice, renale, cardiovasculare, respiratorii, oncologice, diabet zaharat, etilism cronic);
- ✓ Utilizarea recentă (ultimele 2 săptămâni) a unor remedii medicamentoase cu proprietăți antioxidante;
- ✓ Utilizarea recentă (ultimele 4 săptămâni) a GCS topici sau sistemici;
- ✓ Refuzul de a participa la studiu.

Pentru a face inferențe în studiu, am folosit principiul testării ipotezei. Ipotezele studiului ne-au fost sugerate de numeroasele concluzii ale studiilor din literatura de specialitate. Pentru a

verifica ipoteza, am admis că nu există nici o diferență dintre expunerea la factorul de risc și apariția bolii. **Ipoteza nulă:** Proporția cazurilor expuse la factorul potențial de risc studiat – SO, este egală cu proporția persoanelor de control [145].

2.3 Metodele de investigare aplicate pe itinerarul cercetării

În vederea verificării validității ipotezelor și atingerii obiectivelor, am aplicat următoarele metode și instrumente: metodele de investigare generale (chestionarea anamnestică și cercetarea documentației medicale), speciale (examinarea clinică ORL, determinarea scorului VAS pentru obstrucția nazală, rinoree și tulburările de miros, aprecierea scorului total SNOT-22, determinarea funcției olfactive, examinarea prin metoda instrumentală endoscopică și imagistică CT), examenul histopatologic și metode de laborator (determinarea concentrației serice și rinosinuzale de markeri ai SO, sistemului antioxidant, DNO și profilului citokinic).

Metode de interviu

Chestionarul clinico-anamnestic. Pentru interviuarea pacienților s-a utilizat un chestionar special elaborat (Anexa 1), completat prin metoda de interviu standard și transfer de informație din documentația medicală. Chestionarul a fost structurat astfel, încât să permită cumulara rezultatelor necesare și a inclus o serie de întrebări, de la închise sau parțial deschise la cele deschise, fiind concentrate în compartimente. Chestionarul a fost completat pentru fiecare pacient eligibil. Toate chestionarele completate au fost supuse verificării cantitative și calitative. Chestionarele eligibile s-au prelucrat ulterior prin codificarea datelor, ceea ce a permis unificarea prelucrării statistice. Chestionarul clinico-anamnestic a inclus și VAS pentru unele simptome clinice.

Scala vizual analogă (VAS). Evaluarea severității simptomelor poate fi efectuată prin metoda vizual analogă, validitatea căreia este stabilită. Pacientul este rugat să indice pe o linie imaginară de 10 cm, originea căreia este marcată cu 0, ceea ce semnifică că simptomul nu este supărător și cealaltă extremitate cu 10, ceea ce semnifică că simptomul este extrem de supărător, cât de sever este simptomul patologiei rinosinuzale [35, 64, 65] (Figura 2.2). În funcție de scorul scalei VAS (0-10 cm), afecțiunea poate fi împărțită în ușoară, moderată și severă: Ușoară = VAS 0-3; Moderată = VAS > 3-7; Severă = VAS > 7-10. Un scor VAS > 5 afectează considerabil calitatea vieții pacientului. Scala vizual analogă a fost folosită pentru aprecierea severității a trei simptome: obstrucția nazală, rinoreea și tulburarea de miros.

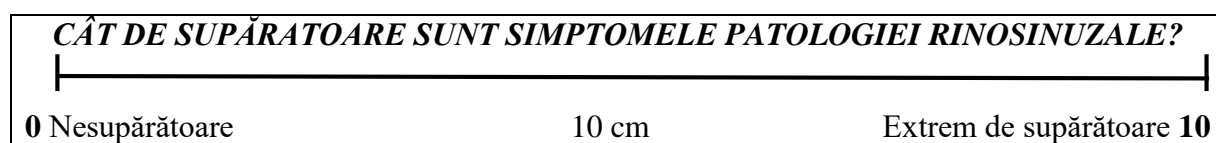


Fig. 2.3. Scala vizual analogă

Chestionarul calității vieții SNOT-22 (SinoNasal Outcome Test – 22). Unul din obiectivele studiului a constat în evaluarea calității vieții. În acest scop a fost utilizat chestionarul calității vieții SNOT-22 (Anexa 1). Prima persoană care a decis să observe impactul patologiei rinosinuzale asupra calității vieții a fost Jay F. Piccirillo în 2002, elaborând chestionarul SNOT-20, care consta din 20 de întrebări, divizate în cinci grupuri mai mici (simptome nazale, simptome sinuzale, simptome legate de somn, impact social și emoțional) [146, 147]. În 2006, Hopkins și coaut. au decis să îmbunătățească SNOT-20 adăugând două întrebări, referitoare la obstrucția nazală și pierderea mirosului, rezultând astfel SNOT-22. În 2009 chestionarul SNOT-22 a fost validat și a fost recomandat în practica medicală pentru pacienții, care suferă de patologie rinosinuzală [147, 148]. SNOT-22 a fost deja implementat de clinicieni pentru evaluarea RSC, dar și pentru evaluarea eficacității tratamentului în RSCP și septoplastie [149]. În Republica Moldova acest chestionar încă nu a fost implementat.

Chestionarul SNOT-22 reprezintă o listă, alcătuită din 22 de simptome. Unele dintre ele sunt cauzate de schimbările de la nivelul fosei nazale - obstrucție nazală, rinoree posterioară, rinoree purulentă, nevoia constantă de suflare a nasului, anosmie, strănut. Alte simptome se referă la afectarea auriculară (senzația urechii înfundate, durerea urechii) și boala generală (amețeală, cefalee). O parte importantă a chestionarului se referă la modul în care patologia rinosinuzală afectează calitatea vieții: dificultate la adormire, trezire în timpul nopții, senzație de oboseală după somnul de noapte, somnolență, productivitate scăzută a muncii, frustrare / iritabilitate, jenă, tristețe [147]. Chestionarul SNOT-22 utilizează pentru măsurări Scala Likert, care este o scală ordinală cu 5 valori de răspuns: 0 – Nu există problema; 1 - Problemă nesemnificativă; 2 - Problemă mică sau ușoară; 3 - Problemă moderată; 4 - Problemă severă; 5 - Problemă „mai rea nu poate fi”.

Pacienții din studiu au fost rugați să răspundă la cele 22 de întrebări ale chestionarului SNOT-22, atribuind problemei sale una din caracteristici. O a doua etapă în completarea chestionarului SNOT-22 a fost marcarea de către pacienți a celor mai importanți itemi (simptome) (maximum 5) din numărul total de itemi, care le afectează cel mai mult sănătatea. Un scor mai mare al chestionării SNOT-22 sugerează despre severitatea simptomelor și afectarea funcțională. Intervalul total de scor se situează între 0-110. După ce s-a completat chestionarul, fiecare element (întrebare) s-a analizat separat. Scorul realizat de un subiect s-a calculat, făcând suma algebrică a valorilor numerice, care caracterizează opinia sa referitoare la fiecare item al chestionarului.

Metode speciale de examinare

Examenul clinic otorinolaringologic. Toți pacienții incluși în studiu au fost supuși examenului otorinolaringologic – rinoscopia anterioară, otoscopia și orofaringoscopia. Rinoscopia anterioară a permis stabilirea diagnosticului și selectarea primară a pacienților în loturile de studiu.

Examenul endoscopic nazal. Endoscopia nazală în asociere cu datele clinice și imagistice are o utilitate diagnostică mare, îmbunătățind evaluarea sinonazală și permițând vizualizarea anatomiei nazale, inspecția zonelor implicate în procesul patologic, cea ce nu este posibil întotdeauna prin rinoscopia anterioară [62]. Diagnosticul de RSCP la pacienții incluși în studiu a fost stabilit în baza criteriilor EP₃OS de definire a rinosinuzitei la adult, care includ și semne endoscopice de: - polipoză și/sau - rinoree mucopurulentă din meatul mijlociu și/sau - edemul/obstrucția mucoasă primară a meatului mijlociu [35]. Examenul endoscopic nazal s-a efectuat cu ajutorul endoscopului rigid „Karl Storz”.

Endoscopia nazală a permis stadializarea endoscopică a RSCP. Scorul Lund-Kennedy este cel mai utilizat scor endoscopic, utilizat în acest sens [64, 65]. Modificările endoscopice sunt evaluate pentru fiecare fosă nazală înainte de oricare tip de tratament. Evaluarea inițială estimează polipii, edemul și eliminările nazale. Absența polipilor este marcată cu 0; Prezența polipilor limitați la meatul mediu este marcată cu 1; Prezența polipilor dincolo de meatul mediu, dar care nu blochează complet fosa nazală este marcată cu 2; Prezența polipilor care obstruează complet fosa nazală este marcată cu 3; Absența edemului este marcată cu 0; Edemul ușor este marcat cu 1; Edemul sever este marcat cu 2; Absența eliminărilor este marcată cu 0; Prezența eliminărilor clare, apoase este marcată cu 1; Prezența eliminărilor vâscoase, purulente este marcată cu 3. Scorul endoscopic total, realizat de un subiect s-a calculat, făcând suma algebrică a valorilor numerice, care caracterizează imaginea endoscopică.

Măsurarea funcției nazale – Olfacția. Pentru măsurarea funcției olfactive a pacienților a fost folosită metoda subiectivă semicantitativă, descrisă de Terry Davidson. Metoda a fost elaborată la Clinica de Disfuncții Nazale din cadrul Universității din California, San Diego, numindu-se Alcohol Sniff Test (AST). Principiul metodei se bazează pe utilizarea unui tampon (șervețel) impregnat cu alcool izopropilic standard de 70%. AST necesită aproximativ 5 minute de manevrare. Subiecții cu funcția olfactivă normală, adică cu normosmie, pot aprecia mirosul tamponului impregnat cu alcool la o distanță de aproximativ 30 cm de la narine, în timp ce subiecții cu hiposmie îl vor aprecia la doar jumătate din această distanță sau mai puțin. Pacienții cu anosmie nu vor fi capabili să aprecieze mirosul de alcool, chiar și atunci când acesta va fi plasat direct sub narine. AST este un test olfactiv rapid și sigur și poate fi utilizat ca test de screening al funcției olfactive [64, 150, 151]. La toți pacienții incluși în studiu s-a evaluat funcția olfactivă.

Examenul imagistic. Pacienții incluși în studiu au fost supuși examenului imagistic. Pacienții din lotul de control au efectuat la necesitate radiografia sinusurilor paranazale. Pacienții din lotul de bază cu RSCP au efectuat CT a sinusurilor paranazale. Imagistica joacă rol important în evaluarea pacienților cu RSCP, inclusiv în stabilirea diagnosticului, evaluarea progresiei bolii,

planificarea chirurgicală și monitorizarea recurenței. CT sinusurilor paranazale reprezintă modalitatea principală de diagnostic pentru evaluarea pacienților cu RSCP. CT oferă o imagine detaliată a anatomiei osoase rinosinuzale, cea ce o face mai utilă comparativ cu Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN), deși ultima caracterizează mai bine țesuturile moi [66].

Diagnosticul de RSCP la pacienții din lotul de bază a fost stabilit în baza criteriilor EP₃OS de definire a rinosinuzitei la adult, care includ și/sau modificări CT - modificări ale mucoasei complexului osteomeatal și/sau a sinusurilor [35]. Examenul CT a fost folosit în studiu pentru stadializarea pacienților cu RSCP. În acest sens a fost utilizat sistemul de scor Lund-Mackay.

Sistemul de scor Lund-Mackay este unul din cele mai frecvente sisteme de scor folosite [64, 69]. Acesta a fost validat în mai multe studii, fiind aprobat de către *Rhinosinusitis Task Force Committee of the American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery* în 1996. Acest scor a fost folosit în studii pentru a demonstra corelația dintre datele CT și cele endoscopice [64]. Scorul Lund-Mackay presupune gradarea sinusurilor (etmoidul anterior, etmoidul posterior, sinusul maxilar, sinusul frontal și sinusul sfenoidal) și a complexului osteomeatal pe fiecare parte după nivelul de opacifiere. Pentru sinusuri este gradat cu 0 - absența opacifierii, cu 1 - opacifierea parțială și cu 2 - opacifierea totală; Pentru complexul osteomeatal este gradat cu 0 - absența opacifierii și cu 2 - opacifierea totală. Scorul total Lund-Mackay poate varia de la 0-24 sau de la 0-12 unilateral [64, 65].

Studiul histopatologic. În vederea studiului histopatologic, fragmente de polipi nazali și mucoasă nazală au fost analizate. Studiul histopatologic a fost realizat în cadrul Laboratorului de Morfopatologie al IMSP SCR „Timofei Moșneaga”.

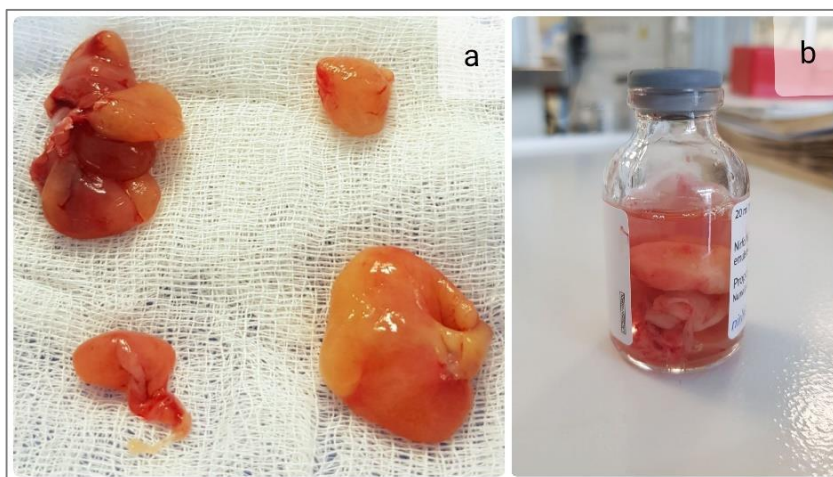


Fig. 2.4. Polipi nazali prelevați în timpul FESS (a); Polipi nazali fixați în formol de 10% (b)

Fragmentele de polipi nazali și mucoasă rinosinuzală au fost recoltate în timpul intervențiilor de FESS, septoplastie/rinoplastie, turbinoplastie. Ulterior acestea au fost fixate în

soluție de formol de 10% (Figura 2.4), urmând transferul în laborator, cu includerea lor în parafină, fixarea în blocuri de parafină, secționarea și colorarea cu hematoxină-eozină și, în final, cercetarea la microscop. Polipii nazali au fost clasificați în baza aspectului lor structural histopatologic și în baza naturii populației celulelor inflamatorii predominante în: (1) polipi edematoși, eozinofilici sau „alergici” (prezența infiltratului eozinofilic), (2) polipi cronici inflamatori (polipi fibro-inflamatori) și (3) polipi glandulari, cu hiperplazia marcată a glandelor sero-mucoase [71, 77].

Metode de laborator

În vederea determinării de laborator a concentrației serice și tisulare a markerilor SO, sistemului antioxidant și DNO, precum și a unor citokine pro- și antiinflamatorii, sânge venos și specimene de țesut au fost prelevate de la pacienții incluși în studiu. Fragmente de polipi nazali au fost recoltate de la pacienții cu RSCP, care s-au internat pentru FESS și fragmente de mucoasă nazală au fost recoltate de la pacienții cu DSN și HC, care s-au internat pentru intervenția de Rinoplastie/Septoplastie sau turbinoplastie. Specimenele recoltate de ser și țesut au fost păstrate la temperatura -40°C până la efectuarea analizelor de laborator. Analizele de laborator s-au efectuat în Laboratorul Științific Central al USMF „Nicolae Testemițanu”, sub conducerea dr. hab. șt. med., prof. univ. Gudumac Valentin.

Aprecierea markerilor stresului oxidativ, sistemului antioxidant și derivaților oxidului nitric. Plecând de la considerațiile teoretice (dezvoltate în primul capitol), obiectivul principal al prezentei cercetări a fost de a investiga impactul SO asupra patogeniei RSCP. Markerii SO (diladehida malonică, produși proteici de oxidare avansată), sistemului antioxidant (activitatea antioxidantă totală, activitatea superoxid dismutazei, catalazei, glutatation peroxidazei, glutaion-S-transferazei, glutatation reductazei și glutatationul redus), DNO (nitriții, nitrații, oxidul nitric) au fost determinați în serul și în omogenatele de polipi nazali și mucoasă nazală de control.

Dozarea dialdehidei malonice (MAD) s-a efectuat după metoda descrisă de Atasayar S. și coaut., modificată de Gudumac V. și coaut. [152, 153]. Principiul metodei se bazează pe aprecierea spectrofotometrică a complexului trimetinic rezultat din interacțiunea MAD cu acidul tiobarbituric. Cantitatea de MAD în ser a fost exprimată în $\mu\text{M/L}$ și în specimenele de omogenat în $\mu\text{M/g.prot.}$

Dozarea produșilor proteici de oxidare avansată (AOPP) s-a efectuat conform metodei lui Capeillere-Blandin C. și coaut., modificate de Gudumac V. și coaut. [154]. AOPP pot fi identificate spectrofotometric datorită absorbânței specifice la 340 nm. Calculele cantității de AOPP s-au făcut după curba de calibrare a soluției standard de cloramină-T (0-100 $\mu\text{mol/L}$),

construită în baza diluțiilor succesive și au fost exprimate în $\mu\text{M/L}$ pentru ser și $\mu\text{M/g.prot.}$ pentru speciemenle de omogenat, echivalente de cloramină-T.

Activitatea antioxidantă totală (AAOT). AAOT s-a evaluat spectrofotometric prin metoda CUPRAC (cupric reducing antioxidant capacity) [153]. CUPRAC este una din metodele de evaluare a AAOT. Acest test evaluează capacitatea antioxidantilor unei probe de a reduce Cu^{2+} la Cu^{1+} în prezența unui agent de chelare (pentru testare s-a folosit neocuproina 7,5mM). Acești chelatori formează complexe stabile colorate cu Cu^{1+} care au o absorbție maximă la 450-490 nm. Metoda măsoară simultan antioxidanții lipofilici și cei hidrofilici. AAOT serică a fost exprimată în mM/L și AAOT tisulară a fost exprimată în $\mu\text{M/g.prot.}$

Determinarea activității *superoxid dismutazei (SOD)* s-a realizat conform metodelor descrise de Дубинина Е. и др. [155] în modifi cația lui Gudumac V. și coaut. [156]. Principiul metodei este bazat pe inhibiția reducerii sării de tetrazolium nitroblue (NBT) în sistemul ce conține fenazinmetasulfat și NADH sub acțiunea SOD. În urma reducerii NBT rezultă nitroformazan, de o colorație albastră, intensitatea căreia este proporțională cantității de NBT redus, iar gradul de inhibiție a procesului este dependent de activitatea enzimei. Activitatea SOD a fost exprimată în unități convenționale – U.C pentru ser și pentru omogenat rezultatul a fost raportat la 1 gram de proteină – U.C/g.prot.

Determinarea activității *catalazei (CAT)* s-a efectuat conform procedurii descris de Королюк М.А. и др. [157] în modifi cația lui Gudumac V. și coaut. [153, 158]. Principiul metodei este bazat pe proprietatea enzimei CAT de a cataliza reacția de scindare a moleculei de peroxid de hidrogen (H_2O_2) cu formarea apei și O_2 . H_2O_2 formează cu molibdatul de amoniu un compus de culoare galbenă. În timpul reacției pe măsura descompunerii H_2O_2 are loc decolorarea soluției. Gradul decolorării într-o anumită perioadă de timp corelează cu activitatea enzimei și poate fi estimată spectrofotometric la 410 nm. Activitatea CAT a fost exprimată în $\mu\text{M/s/L}$, iar pentru omogenat rezultatul obținut a fost raportat în nM/s/g.prot.

Dozarea glutat ionului total seric (GSHs). Determinarea glutat ionului total s-a făcut conform procedurii descris de Akerboom T.P. și coaut. [159], modifi cat de Andronache L. și coaut. [160]. Metoda are la bază formarea compusului colorat dintre glutat ionul redus și acidul ditiobisnitrobenzoic (DTNB) în mediul de reacție ce conține NADPH, DTNB și glutat ionreductaza, identifi cat la 405 nm în dependență de timp. Calculele se fac conform curbei de calibrare construită în baza soluției standard stock de 10 mM GSH. Rezultatele se exprimă în $\mu\text{M/L}$ pentru ser.

Activitatea *glutat ion peroxidazei (GPO)* s-a determinat pe baza testului optic Warburg, conform procedurii descris de Wendel A. [161], modifi cat de Tagadiuc O. și coaut. [162],

măsurându-se absorbanta la 340 nm la intervale de timp prestabilite. Activitatea GPO se măsoară în ser în nM de glutation redus pe secundă la un litru de ser sangvin - nM/s/L, iar în omogenat am determinat în μM de glutation redus pe secundă la un gram de țesut - $\mu\text{M/s/g.țesut}$.

Activitatea *glutation-S-transferazei (GST)* a fost dozată conform procedurii descrise de Habig W.H. și coaut. [163], modificat de Tagadiuc O. și coaut. [164], având la bază capacitatea GST de a cataliza reacția de condensare a GSH cu 1-clor-2,4-dinitrobenzenul, cu formarea unui compus ce se determină spectrofotometric la 346 nm și a cărui cantitate este proporțională cu activitatea GST, care a fost exprimată în nM/s/L pentru ser și $\mu\text{M/s/g.prot.}$ pentru omogenat.

Dozarea activității *glutation reductazei (GR)* s-a efectuat conform metodei descrise de Власова С.Н. și coaut. [165], modificată de Gudumac V. și coaut. [166], având la bază testul optic Warburg. Principiul metodei constă în măsurarea consumului de NADPH, utilizat de GR pentru a reduce glutationul oxidat (GSSG), observat prin micșorarea absorbantei la 340 nm. Activitatea enzimei a fost exprimată în nM de GSSG ce a fost transformat în GSH într-o secundă la un litru de ser sangvin - nM/s/L, iar în omogenat în nM de GSSG ce a fost transformat în GSH într-o secundă la un gram de proteină - nM/s/g.prot.

Dozarea *derivaților oxidului nitric* s-a efectuat conform metodei descrise de Метельская В.А. și Гуманова Н.Г. [167] în modifierea lui V. Gudumac și coaut. [153]. Esența metodei constă în deproteinizarea materialului biologic colectat, reducerea nitraților în nitriți, prelucrarea supernatantului obținut cu reactivul Griss. Ulterior se efectuează măsurarea densității optice a produsului reacției. Calculul cantității derivaților NO s-a bazat pe curba de calibrare, construită în baza diluțiilor succesive ale soluției standard de nitrit de sodiu și a fost exprimată în $\mu\text{M/L}$ pentru ser și $\mu\text{M/g.prot.}$ pentru omogenat.

Aprecierea citokinelor. Aprecierea concentrației serice și tisulare a citokinelor *TNF- α* , *IL-1 β* și *IL-10* s-a efectuat cu ajutorul kit-urilor «BEKTOP БЕСТ», Rusia (A-8756, A-8766, A-8774), a *IL-6* cu ajutorul „DIASource IL-6-EASIA kit”, Belgia (KAP1261) și a *TGF- β 1* cu ajutorul kit-ului „DRG TGF- β 1 ELISA”, Germania (EIA-1864). Detecția citokinelor s-a efectuat prin metoda imunoenzimatică ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay). Principiul metodei se bazează pe interacțiunea citokinei din serul cercetat/omogenatul tisular cu anticorpii monoclonali specifici fixați pe godeu. Complexele citokină-anticorp monoclonal se determină fermentativ prin reacția degradării peroxidului de hidrogen de către peroxidază în prezența cromogenului. Intensitatea colorației este proporțională cantității de citokine, iar cantitatea se apreciază după curba etalon, construită în baza soluțiilor standard din kit. Cantitatea citokinelor din ser a fost apreciată în pg/ml și în omogenat în pg/g.prot.

2.4 Analiza statistică a rezultatelor

Procesarea matematico-statistică. Pentru o determinare cât mai exactă a rezultatelor, toate informațiile au fost transpuse în scris și stocate într-o bază de date SPSS (Statistical Package for Social Sciences). Analiza statistică a datelor a fost efectuată, de asemenea, cu SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0). SPSS reprezintă o serie de produse, care în mod integrat și modular sunt folosite pentru planificarea/colectarea datelor, pentru realizarea managementului și analizei lor în vederea întocmirii de rapoarte și prezentarea de rezultate aferente studiului [168].

Testul Kolmogorov–Smirnov a fost utilizat pentru a testa normalitatea distribuției datelor. Datele au fost exprimate prin media aritmetică (M) și eroarea standard (ES). Compararea variabilelor categorice între loturile de studiu a fost efectuată cu ajutorul testului chi-square. Testul T pentru eșantioane independente (Independent sample T-test) (pentru distribuția normală a datelor) și testul Mann Whitney-U (pentru distribuția non-normală a datelor) au fost folosite pentru a compara variabilele continue între două loturi de studiu. Testul parametric ANOVA și testul non-parametric Kruskal-Wallis au fost folosite pentru compararea mediilor a mai multor loturi. Pentru a investiga diferențele dintre loturi s-a folosit o procedură de testare post-hoc pentru comparații multiple - Tukey după One-Way Anova. Gradul de corelare dintre două variabile a fost estimat prin prisma coeficientului Pearson r. Un $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.

Media aritmetică este „indicatorul cel mai utilizat pentru caracterizarea tendinței centrale. Media aritmetică calculată pentru o colectivitate statistică este acea valoare care s-ar fi obținut, dacă toți factorii ar fi exercitat o influență constantă asupra tuturor unităților înregistrate. Media aritmetică simplă exprimă un nivel mediu, anihilând abaterile individuale, netipice. Ea este cuprinsă între valoarea cea mai mare și valoarea cea mai mică” [169].

Eroarea-standard (ES). „În cazul valorilor medii, pentru a stabili exactitatea cu care s-au făcut o serie de măsurători, trebuie să se calculeze abaterea medie a valorilor medii obținute. Această abatere se numește eroare standard, notată cu ES [170]. ES arată cât de precis se aproximează media calculată din valorile unei serii, media populației din care a fost extras lotul, pe care s-au făcut măsurătorile” [169].

Intervalul de încredere (Confidence interval, CI) este intervalul valoric, determinat cu ajutorul erorii standard, în care se estimează a se afla media absolută [170].

Coeficientul de corelație (Pearson) este „o măsură a asocierii liniare dintre două variabile, care poate să ia valori între -1 și +1, inclusiv, cu semnificația de asociere pozitivă/negativă după semnul coeficientului și de lipsă de asociere pentru $r=0$. Când valoarea coeficientului de corelație se apropie de (+1), înseamnă că între cele două fenomene ce se corelează există o legătură foarte puternică. Semnul (+) al coeficientului de corelație denotă că legătura de dependență dintre

fenomene este directă. Deci, ambele fenomene evoluează în același sens. Când valoarea coeficientului de corelație se apropie de (-1), înseamnă că între cele două fenomene există o legătură foarte puternică, dar inversă, în sens opus: crește un fenomen și scade cel cu care se corelează. *Interpretarea coeficientului de corelație*: între ± 1 denotă o corelație foarte puternică între fenomene; între $\pm 0,99$ și $\pm 0,70$ – o corelație puternică; între $\pm 0,69$ și $\pm 0,30$ – o corelație medie; între $\pm 0,29$ și $\pm 0,0$ – o corelație slabă; iar corelația 0 denotă că legătura dintre fenomene în mod practic o considerăm inexistentă” [169, 170].

Testul t Student (independent or dependent sample t test) este „utilizat pentru compararea mediei unei caracteristici cantitative, măsurabile la două populații. Testul t al lui Student reprezintă o familie de teste statistice, care pot fi aplicate în diferite situații practice: se poate testa dacă o medie a unei serii de valori obținute prin măsurări pe un lot de pacienți este compatibilă cu o medie teoretică dată sau știută dinainte; se pot compara cu ajutorul acestui test mediile a două loturi diferite, atunci când se știe că distribuțiile sunt diferite; se pot compara mediile a două loturi diferite, atunci când se știe că distribuțiile sunt egale; se pot compara mediile obținute prin măsurări pe așa-numitele „loturi-pereche” [169].

Testul χ^2 (chi pătrat) al lui Pearson este „utilizat pentru a măsura potrivirea dintre date categoriale și un model multinomial care prognozează frecvența relativă a rezultatelor din fiecare categorie posibilă. Dacă modelul este corect, numărul de rezultate ar trebui să fie, cu mici abateri, valoarea așteptată anterioară” [169].

Testul Mann-Whitney U este „echivalentul non-parametric al testului t neîmperecheat, folosit pentru compararea variabilelor ordinale” [169]. Este „analog testului parametric t independent, fiind una din cele mai puternice probe neparametrice. Poate fi utilizat atât cu eșantioane mici, cât și cu eșantioane mari și necesită numai măsurători de tip rang sau când nu îndeplinim condițiile aplicării testului t independent” [170].

Testul ANOVA este „o metodă care apreciază în același timp mediile mai multor loturi. În practică, acesta este cazul când cele 3 sau mai multe loturi sunt supuse unor examene speciale, urmărindu-se variabilitatea rezultatelor în evoluție în fiecare lot aparte. Testul ANOVA face compararea celor trei medii dintr-odată. Dacă nu se găsesc diferențe semnificative, metoda folosită nu poate fi considerată ca fiind eficientă. Dacă însă se găsesc diferențe semnificative, este nevoie ca studiul statistic să fie continuat prin aplicarea unor teste de comparare a două loturi – teste post-hoc” [169].

Testul Kruskal-Wallis este o metodă care apreciază în același timp mediile mai multor loturi, fiind echivalentul testului ANOVA, doar ca este utilizat pentru datele cu distribuție neomogenă, deci este un test non-parametric.

Regresia logistică modelează „relația dintre o mulțime de variabile independente Xi (categoriale, continue) și o variabilă dependentă dihotomică (nominală, binară) Y. O astfel de variabilă dependentă apare, de regulă, atunci când reprezintă apartenența la două clase, categorii – prezență/absență, da/nu etc. Ecuația de regresie obținută, de un tip diferit de celelalte regresii discutate, oferă informații despre: importanța variabilelor în diferențierea claselor; clasificarea unei observații într-o clasă. Regresia logistică permite determinarea pronosticului, care se referă la rezultatele posibile ale unei boli și la frecvențele cu care acestea sunt așteptate să apară” [169, 171].

În studiul caz-control realizat, populația studiată a fost constituită din două loturi - cu și fără PN și riscul a fost reprezentat de SO. Datele colectate din studiile caz-control nu permit calcularea directă a riscului relativ. Pentru estimarea riscului relativ este folosit *odds ratio* – OR. Deci, în studiile caz-control *Ratio* estimează riscul relativ ca măsură a gradului de asociere dintre expunere (SO) și problema de sănătate (PN). OR poate fi estimat prin împărțirea probabilității bolii în rândul expușilor (a/c) la probabilitatea bolii în rândul neexpușilor (b/d) [172]. Analiza rezultatelor obținute în loturile de cercetare a fost efectuată în baza Tabelelor de contingență „2x2” (Tabelul 2.1). Tabelul 2.1 reprezintă tabelul de analiză pentru OR.

Tabelul 2.1. Tabelul de analiză pentru studiul caz-control

Expunerea Stresul oxidativ	Polipoza nazală		Total
	Da (Caz)	Nu (Control)	
Da	a	b	a+b
Nu	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Cu ajutorul acestui tabel a fost posibilă calcularea raportului cotelor – OR, ca raportul între cota de îmbolnăviri la cei expuși și cota de îmbolnăviri la cei neexpuși. Cota de îmbolnăviri la cei expuși este raportul dintre numărul celor expuși la care boala este prezentă și numărul celor expuși la care boala este absentă: a/b; Cota de îmbolnăviri la cei neexpuși este raportul dintre numărul celor neexpuși la care boala este prezentă și numărul celor neexpuși la care boala este absentă: c/d;

$$Odds Ratio OR = (a \div c) / (b \div d) = (a \times d) / (b \times c), \text{ unde:}$$

a – ponderea de cazuri (RSCP) expuse la factorul de risc

b – ponderea de cazuri (RSCP) neexpuse la factorul de risc

c – proporția de martori (patologie rinosinuzală non-inflamatorie) expuși la factorul de risc

d – proporția de martori (patologie rinosinuzală non-inflamatorie) neexpuși la factorul de risc

OR exprimă puterea de risc a factorului de expunere. Aprecierea rezultatului studiului caz-control se efectuează în dependență de valoarea OR:

- Dacă $OR > 1$ - atunci factorul de expunere poate fi considerat drept un factor de risc pentru boală, deci existând o legătură de corelație care, de obicei, este interpretată ca fiind cauzală. Cu cât acesta este mai mare de unu, cu atât factorul de risc este mai puternic;

- Dacă $OR = 1$ - atunci factorul de expunere este indiferent și trebuie considerat că factorul de risc, respectiv, nu are influență asupra apariției patologiei;

- Dacă $OR < 1$ – atunci factorul de expunere nu este factor de risc, ci dimpotrivă, factor de protecție, deci, este mai mic riscul de a face boala la cei expuși, decât la cei neexpuși. Cu cât acesta este mai mic de unu, cu atât factorul de protecție este mai puternic [172].

Pentru analiza rezultatelor studiului caz-control, adițional, în afară de OR, a fost calculat și următorul indicator: semnificația statistică a rezultatelor pentru probabilitatea de 95,0%, care s-a determinat prin mărimea intervalului de încredere minim și maxim (95%_{CI}).

Pentru evaluarea comparativă a certitudinii factorilor de risc s-a apelat la calculul pătratului de contingență a lui K. Pearson (χ^2). Dacă în urma analizei statistice se obține $p < 0,05$ înseamnă ca avem un rezultat semnificativ statistic. CI nu trebuie să contină valoarea 1 (limita inferioară a intervalului trebuie să fie mai mare de 1). Unele rezultate ale cercetării au fost prezentate prin intermediul diferitor tipuri de tabele, grafice și diagrame.

Inițial s-a realizat analiza individuală – univariată, efectuată pentru fiecare factor de risc. Factorii de risc, care în cadrul analizei univariate au prezentat un $OR > 1$ pentru un $p < 0,05$ au devenit candidați pentru includerea în lista factorilor ce contribuie la apariția RSCP.

2.5 Caracterizarea generală a loturilor de pacienți incluși în studiu

Cercetarea a inclus un număr de 86 pacienți cu patologie rinosinuzală cronică: 56 bărbați (65,1%) și 30 femei (34,9%). Vârsta medie a pacienților a fost de $40,88 \pm 14,43$ ani, variând de la 19 la 76 ani. Caracteristica lotului general de studiu a fost expusă în Tabelul A 2.1.

În lotul cazuri din 43 pacienți cu RSCP, 26 au fost bărbați (60,5%) și 17 femei (39,5%). În lotul de control din 43 pacienți, 30 au fost bărbați (69,8%) și 13 femei (30,2%). Vârsta medie a pacienților în lotul de cazuri a fost $48,09 \pm 2,07$ ani (95%_{CI} 43,92 – 52,27), variând de la 22 la 76 ani; și în lotul de control a fost $33,67 \pm 1,74$ ani (95%_{CI} 30,15 – 37,19), variând de la 19 la 65 ani. În Tabelul 2.1 sunt reflectate caracteristicile demografice și unele caracteristici clinice ale loturilor de cercetare.

Diferențe semnificative statistic dintre loturile de studiu la analiza parametrilor sex, domiciliu, consum curent de alcool, statut alergic, recidive ale patologiei rinosinuzale, tipul de vasoconstrictor utilizat și scorul VAS pentru obstrucția nazală nu s-au identificat ($p > 0,05$). Vârsta medie a pacienților din lotul cazuri a fost mai mare semnificativ decât a pacienților din lotul de

control ($p < 0,001$). Numărul de fumători și nefumători a fost diferit în loturile de studiu ($p = 0,007$). Numărul intervențiilor chirurgicale suportate, conform datelor anamnestice, a fost diferit în loturile de studiu, identificându-se un număr mai mare în lotul de cazuri ($p = 0,005$). Diferențe semnificative s-au atestat la analiza scorului VAS pentru rinoreea nazală, scorului VAS pentru tulburările olfactive și scorului total SNOT-22 ($p < 0,05$ pentru toate).

Tabelul 2.1. Caracteristici generale ale loturilor de cercetare

Parametri	Lot de cazuri (N ₁ =43)	Lot de control (N ₂ =43)	Test statistic	Valoarea p
Vârsta (ani), Media±ES	48,09±2,07	33,67±1,74	t=5,33	<0,001
Sexul (bărbați/femei), N	26/17	30/13	$\chi^2=0,819$	0.365
Domiciliul (urban/rural), N	16/25	17/24	$\chi^2=0,048$	0.826
Fumători (da/nu), N	9/34	21/22	$\chi^2=7,371$	0.007
Consum curent alcool, N			$\chi^2=7,766$	0.051
• Nu	7	1		
• 2-3 ori/an	22	18		
• 2-3 ori/lună	12	19		
• 2-3 ori/săptămână	2	5		
• Zilnic	0	0		
Statut alergic (da/nu), N	9/34	7/36	$\chi^2=0,307$	0,579
Recidive ale patologiei rinosinuzale (da/nu), N	39/4	41/2	$\chi^2=0,717$	0,397
Tipul de vasoconstrictor, N			$\chi^2=3,474$	0,482
• Nafazolină	9	5		
• Xilometazolină	18	15		
• Oximetazolină	2	2		
• Combinate	0	1		
• Mai multe tipuri	14	20		
Intervenții chirurgicale rinosinuzale în anamneză (da/nu), N	19/24	7/36	$\chi^2=7,938$	0,005
Obstrucția nazală VAS (cm), Media±ES	8.28±0,16	7.81±0,15	U=708,500	0,051
Rinoreea nazală VAS (cm), Media±ES	7.30±0,20	4.81±0,44	U=447,500	<0,001
Tulburări olfactive VAS (cm), Media±ES	8.35±0,27	1.47±0,34	U=39,500	<0,001
Scorul total SNOT-22, Media±ES	61.79±2,42	50.30±2,33	t=3,421	0,001

Notă: SD – deviația standard; VAS – Visual Analog Scale; SNOT 22 – SinoNasal Outcome Test-22; Normalitatea distribuției datelor verificată cu testul Kolmogorov-Smirnov; Pentru parametrii cu distribuție non-gaussiană, aplicat testul Mann-Whitney-U, iar pentru cei cu distribuție gaussiană - independent sample T-test; Testul Chi-pătrat aplicat pentru variabilele categorice.

2.6 Sinteza capitolului 2

Cu scopul de realizare a obiectivelor cercetării, a fost efectuat studiul analitic de tip caz-control retro- și prospectiv, pacienții fiind selectați în mod aleatoriu din aceeași secție, respectându-se criteriile de includere și excludere bine definite. În lotul cazuri au fost incluși pacienții, care întruneau criteriile EP₃OS de definire a RSCP. În lotul de control au fost incluși pacienții cu

diagnosticul de DSN și HC, având un scor VAS pentru obstrucția nazală, comparabil cu cel obținut de la pacienții cu RSCP. Lotul de studiu a cuprins un număr suficient și reprezentativ de pacienți - 86, calculat conform formulei pentru studii de tip caz-control. Protocolul studiului a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu”. S-a obținut acordul informat al tuturor pacienților incluși în studiu.

Pentru aprecierea particularităților etiopatogenice și corelarea lor cu datele clinice în cadrul studiului retrospectiv și prospectiv de tip caz-control, pacienții din ambele loturi au fost examinați complex anamnestic, clinico-funcțional, imagistic CT, histopatologic (țesuturi de ablație chirurgicală) și de laborator (markerii SO, sistemului antioxidant, DNO, profilul citokinic). Pentru analiza rezultatelor cercetării, luând în considerație obiectivele proiectate, au fost aplicate instrumente moderne de prelucrare statistică a rezultatelor obținute. A fost utilizat soft-ul SPSS (version 22.0) pentru stocarea și analiza datelor obținute. Metoda regresiei logistice a oferit informații referitor la prezența variabilelor care pot gestiona riscul pentru dezvoltarea RSCP.

3. EVALUAREA MARKERILOR STRESULUI OXIDATIV, SISTEMULUI ANTIOXIDANT, DERIVAȚILOR OXIDULUI NITRIC ȘI PATTERN-ULUI INFLAMATOR

3.1 Determinarea statutului oxidant și antioxidant la pacienții incluși în studiu

În cadrul actualului studiu s-a propus evaluarea statutului oxidant prin analiza serică și tisulară a concentrației dialdehidei malonice – radical liber, rezultat din peroxidarea lipidelor și produșilor proteici de oxidare avansată, rezultatele fiind sumarizate în Tabelul A 3.1.

Dialdehida malonică serică (MDAs). Evaluând nivelul MDAs, s-au obținut valorile medii în lotul cazuri $13,07 \pm 0,33 \mu\text{M/L}$ (95%CI 12,41-13,74) vs lotul de control $11,58 \pm 0,22 \mu\text{M/L}$ (95%CI 11,14-12,02). Având în vedere că distribuțiile au fost departe de normalitate, s-a efectuat testul Mann-Whitney, iar rezultatul testului ($U=542,5$, $p=0,001$) ne-a permis să stabilim că există diferențe semnificative statistic dintre cele 2 loturi, în lotul cazuri atestându-se nivel semnificativ mai înalt de MDAs. *Dialdehida malonică tisulară (MDAt)*. Evaluând concentrația MDAt, s-au obținut valorile medii în lotul cazuri $1346,33 \pm 50,59 \mu\text{M/g.prot.}$ (95%CI 1244,24-1448,43) vs lotul de control $797,38 \pm 39,57 \mu\text{M/g.prot.}$ (95%CI 717,53-877,22). Având în vedere că distribuțiile au fost departe de normalitate, s-a efectuat testul Mann-Whitney, iar rezultatul testului ($U=158,0$, $p<0,001$) ne-a permis să stabilim că există diferențe semnificative statistic dintre cele 2 loturi, în lotul cazuri atestându-se nivel semnificativ mai înalt de MDAt. Ilustrarea grafică a distribuției rezultatelor obținute în urma evaluării MDAs și MDAt este redată în boxploturile din Figura 3.1.

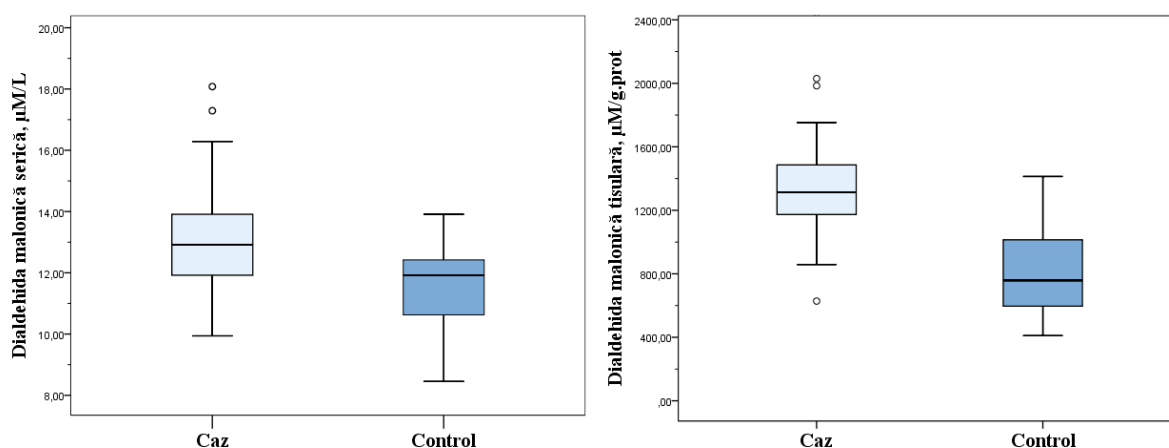


Fig. 3.1. Distribuția valorilor concentrației MDAs și MDAt în loturile de studiu

Produși proteici de oxidare avansată din ser (AOPPs). Evaluând nivelul AOPPs, s-au obținut valorile medii în lotul cazuri $19,14 \pm 1,12 \mu\text{M/L}$ (95%CI 16,88-21,40) vs lotul de control $12,73 \pm 0,76 \mu\text{M/L}$ (95%CI 11,19-14,27). Având în vedere că distribuțiile au fost departe de normalitate, s-a efectuat testul Mann-Whitney, iar rezultatul testului ($U=419,0$, $p<0,001$) ne-a

permis să stabilim că există diferențe semnificative statistic dintre cele 2 loturi, în lotul cazuri atestându-se nivel semnificativ mai înalt de AOPPs. *Produși proteici de oxidare avansată din țesut (AOPPt)*. Evaluând nivelul AOPPt, s-au obținut valorile medii în lotul cazuri $643,28 \pm 49,64$ $\mu\text{M/g.prot.}$ (95%_{CI} 543,11-743,45) vs lotul de control $378,14 \pm 22,30$ $\mu\text{M/g.prot.}$ (95%_{CI} 333,14-423,15). În loturi cazuri s-a atestat nivel semnificativ mai înalt de AOPPt tisular ($t(84)=4,87$, $p<0,001$). Iustrarea grafică a distribuției rezultatelor obținute în urma evaluării AOPPs și AOPPt este redată în boxploturile din Figura 3.2.

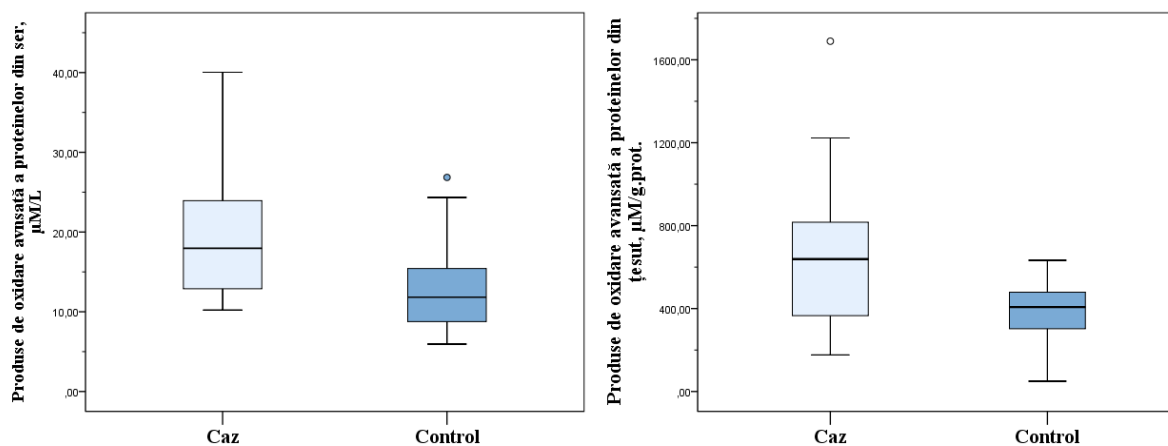


Fig. 3.2. Distribuția valorilor AOPPs și AOPPt în loturile de studiu

În cadrul studiului a fost evaluat statutul antioxidant la pacienții din ambele loturi atât la nivel seric, cât și tisular, acesta fiind reprezentat de următorii parametri: activitatea antioxidantă totală, superoxid dismutaza, catalaza, glutathion-S-transferaza, glutathion reductaza, glutathion peroxidaza – antioxidanți enzimatici și glutathionul redus – antioxidant intracelular. Rezultatele analizei statistice a acestor parametri sunt prezentate în Tabelul A 3.2.

Activitatea antioxidantă totală serică prin metoda CUPRAC (AAOTs). Analizând AAOTs, s-au obținut valorile medii în lotul cazuri $0,56 \pm 0,34$ mM/L (95%_{CI} 0,49-0,63) vs lotul de control $1,29 \pm 0,16$ mM/L (95%_{CI} 0,96-1,62). Având în vedere că distribuțiile au fost departe de normalitate, s-a făcut testul Mann-Whitney, iar rezultatul testului ($U=441,0$, $p<0,001$) ne-a permis să stabilim că există diferențe semnificative statistic dintre cele 2 loturi, în lotul cazuri atestându-se AAOTs semnificativ mai scăzută prin metoda CUPRAC. *Activitatea antioxidantă totală tisulară prin metoda CUPRAC (AAOTt)*. Evaluând AAOTt, s-au obținut valorile medii în lotul cazuri $24,19 \pm 1,38$ $\mu\text{M/g.prot.}$ (95%_{CI} 21,39-26,98) vs lotul de control $44,86 \pm 2,83$ $\mu\text{M/g.prot.}$ (95%_{CI} 39,14-50,58). În lotul cazuri s-a atestat AAOTt semnificativ mai scăzută prin metoda CUPRAC ($t(84)=-6,56$, $p<0,001$). Rezultatele analizei statistice pentru fiecare lot sunt reprezentate grafic sub formă de boxploturi (Figura 3.3).

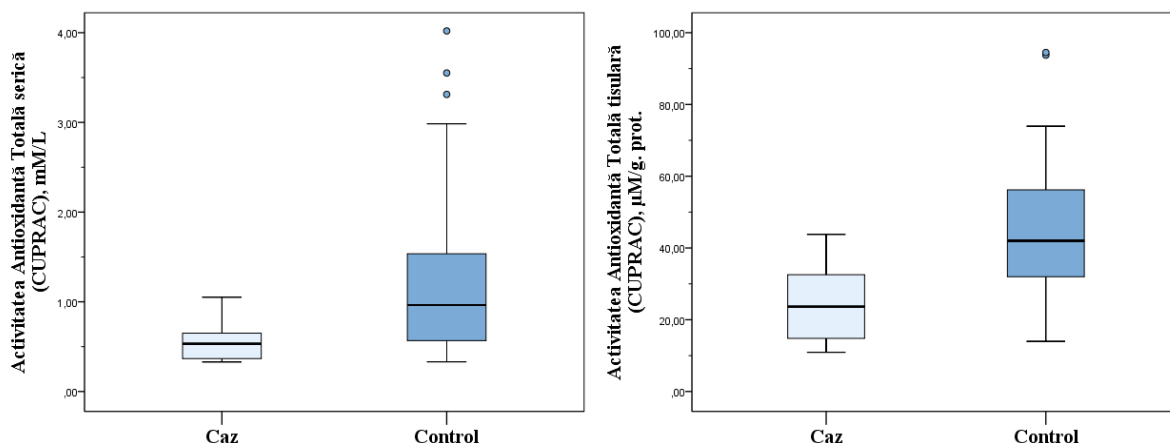


Fig. 3.3. Distribuția valorilor AAOTs și AAOTt în loturile de studiu

Superoxid dismutaza serică (SODs). Evaluând activitatea SODs, s-au obținut valorile medii în lotul cazuri $697,45 \pm 22,28$ U.C (95%_{CI} 652,50-742,41) vs lotul de control $905,68 \pm 26,54$ U.C (95%_{CI} 852,11-959,25). În lotul cazuri s-a atestat activitate semnificativ mai scăzută de SODs ($t(84) = -6,00$, $p < 0,001$). *Superoxid dismutaza tisulară (SODt)*. Analizând activitatea SODt, s-au obținut valorile medii în lotul cazuri $6,39 \pm 0,36$ U.C/g.prot. (95%_{CI} 5,67-7,11) vs lotul de control $9,49 \pm 0,46$ U.C/g.prot. (95%_{CI} 8,56-10,42). În lotul cazuri s-a atestat activitate semnificativ mai scăzută de SODt ($t(84) = -5,31$, $p < 0,001$). Iustrarea grafică a distribuției rezultatelor obținute în urma evaluării SODs și SODt pentru fiecare lot este reprezentată în boxploturile din Figura 3.4.

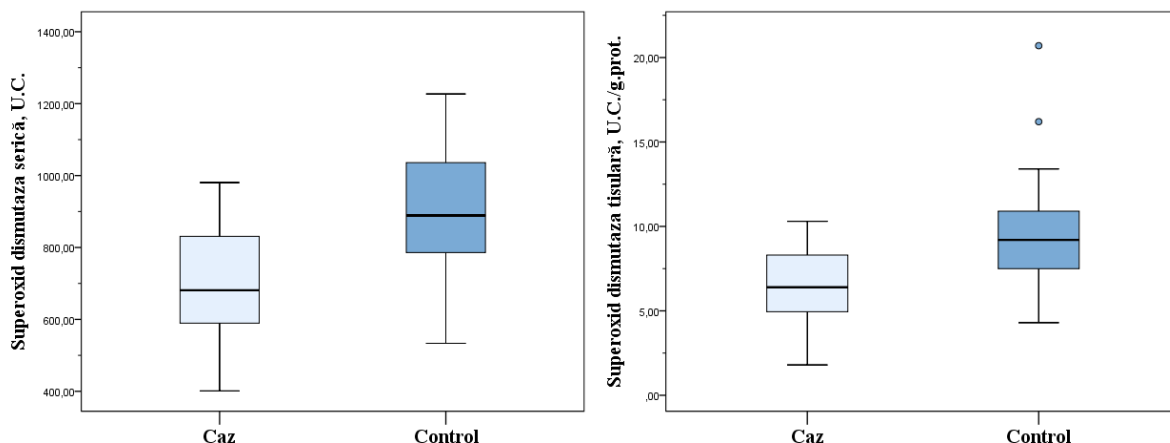


Fig. 3.4. Distribuția valorilor activității SODs și SODt în loturile de studiu

Catalaza serică (CATs). Evaluând activitatea CATs, s-au obținut valorile medii în lotul cazuri $8,22 \pm 0,24$ $\mu\text{M/s/L}$ (95%_{CI} 7,73-8,70) vs lotul de control $10,79 \pm 0,37$ $\mu\text{M/s/L}$ (95%_{CI} 10,03-11,54). În lotul cazuri s-a atestat activitatea semnificativ mai scăzută de CATs ($t(84) = -5,80$, $p < 0,001$). *Catalaza tisulară (CATt)*. Evaluând activitatea CATt, s-au obținut valorile medii în lotul cazuri $155,52 \pm 11,24$ nM/s/g.prot. (95%_{CI} 132,83-178,21) vs lotul de control $276,83 \pm 17,98$ nM/s/g.prot. (95%_{CI} 240,55-313,10). Având în vedere că distribuțiile au fost departe de

normalitate, s-a efectuat testul Mann-Whitney, iar rezultatul testului ($U=327,0$, $p<0,001$) ne-a permis să stabilim că există diferențe semnificative statistic dintre cele 2 loturi, în lotul cazuri atestându-se activitate semnificativ mai scăzută de CATt. Rezultatele analizei statistice, obținute în urma evaluării CATs și CATt, sunt reprezentate grafic sub formă de boxploturi (Figura 3.5).

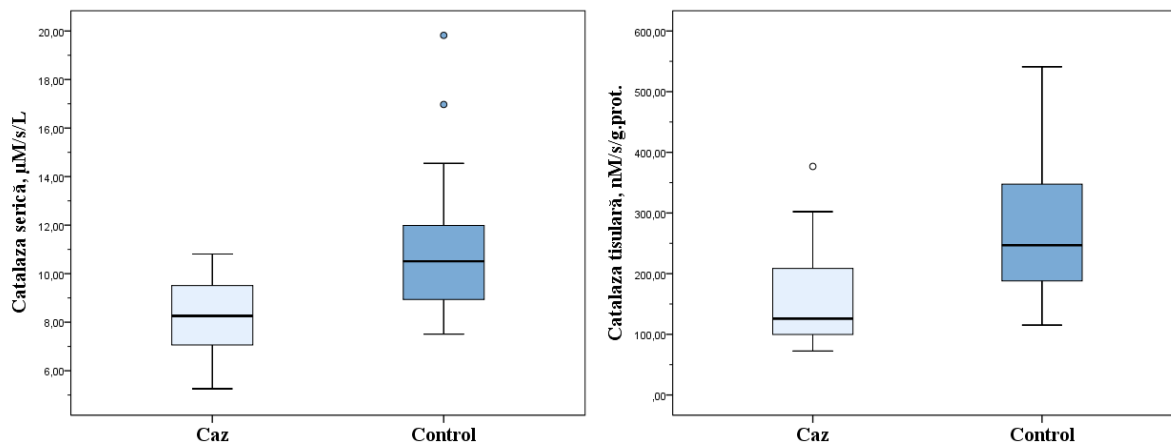


Fig. 3.5. Distribuția valorilor activității CATs și CATt în loturile de studiu

Glutathionul seric (GSHs). Evaluând GSHs, s-au obținut valorile medii în lotul cazuri $3,91 \pm 0,14 \mu\text{M/L}$ (95%_{CI} 3,62-4,20) vs lotul de control $4,74 \pm 0,16 \mu\text{M/L}$ (95%_{CI} 4,43-5,06). În urma testării normalității distribuției valorilor, s-a obținut o distribuție non-Gaussiană. Deci, s-a utilizat testul Mann-Whitney, iar rezultatul ($U=509,0$, $p<0,001$) ne-a permis să stabilim că există diferențe semnificative statistic dintre loturi, în lotul cazuri atestându-se nivel semnificativ mai scăzut de GSHs. Rezultatele analizei statistice sunt reprezentate grafic sub formă de boxploturi (Figura 3.6).

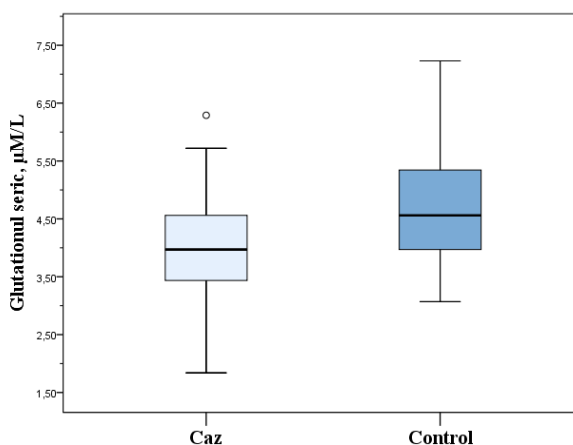


Fig. 3.6. Distribuția valorilor GSHs în loturile de studiu

Glutathion peroxidaza serică (GPOs). Evaluând activitatea GPOs, s-au obținut valorile medii în lotul cazuri $227,74 \pm 10,70 \text{ nM/s/L}$ (95%_{CI} 206,17-249,32) vs lotul de control $329,84 \pm 15,30 \text{ nM/s/L}$ (95%_{CI} 298,95-360,72). În lotul cazuri s-a atestat activitate semnificativ mai scăzută de GPOs ($t(84)=-5,47$, $p<0,001$). *Glutathion peroxidaza tisulară (GPOt)*. Evaluând activitatea GPOt,

s-au obținut valorile medii în lotul cazuri $4,51 \pm 0,32 \mu\text{M/s/g.țesut}$ ($95\%_{\text{CI}} 3,87-5,15$) vs lotul de control $16,84 \pm 0,86 \mu\text{M/s/g.țesut}$ ($95\%_{\text{CI}} 15,09-18,58$). În lotul cazuri s-a atestat activitate semnificativ mai scăzută de *GPOt* ($t(84)=-13,40$, $p<0,001$). Rezultatele analizei statistice pentru fiecare lot sunt reprezentate grafic sub formă de boxploturi (Figura 3.7).

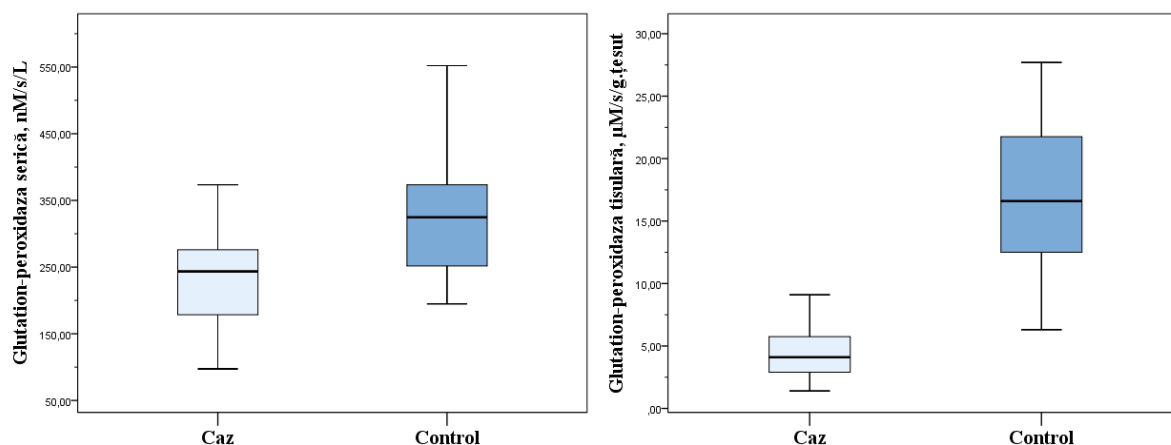


Fig. 3.7. Distribuția valorilor activității GPOs și GPOt în loturile de studiu

Glutation-S-transferaza serică (GSTs). Evaluând activitatea GSTs, s-au obținut valorile medii în lotul cazuri $7,84 \pm 0,48 \text{ nM/s/L}$ ($95\%_{\text{CI}} 6,87-8,82$) vs lotul de control $12,50 \pm 0,83 \text{ nM/s/L}$ ($95\%_{\text{CI}} 10,83-14,16$). Luând în considerare că distribuțiile au fost departe de normalitate, s-a făcut testul Mann-Whitney, iar rezultatul testului ($U=432,5$, $p<0,001$) ne-a permis să stabilim că există diferențe semnificative statistic dintre cele 2 loturi, în lotul cazuri atestându-se activitate semnificativ mai scăzută de GSTs. *Glutation-S-transferaza tisulară (GSTt)*. Evaluând activitatea GSTt, s-au obținut valorile medii în lotul cazuri $445,06 \pm 33,66 \mu\text{M/s/g.prot.}$ ($95\%_{\text{CI}} 377,13-512,99$) vs lotul de control $729,04 \pm 51,87 \mu\text{M/s/g.prot.}$ ($95\%_{\text{CI}} 624,36-833,72$). În lotul cazuri s-a atestat activitate semnificativ mai scăzută de *GSTt* ($t(84)=-4,59$, $p<0,001$). Ilustrarea grafică a distribuției rezultatelor obținute în urma evaluării GSTs și GSTt este redată în boxploturile din Figura 3.8.

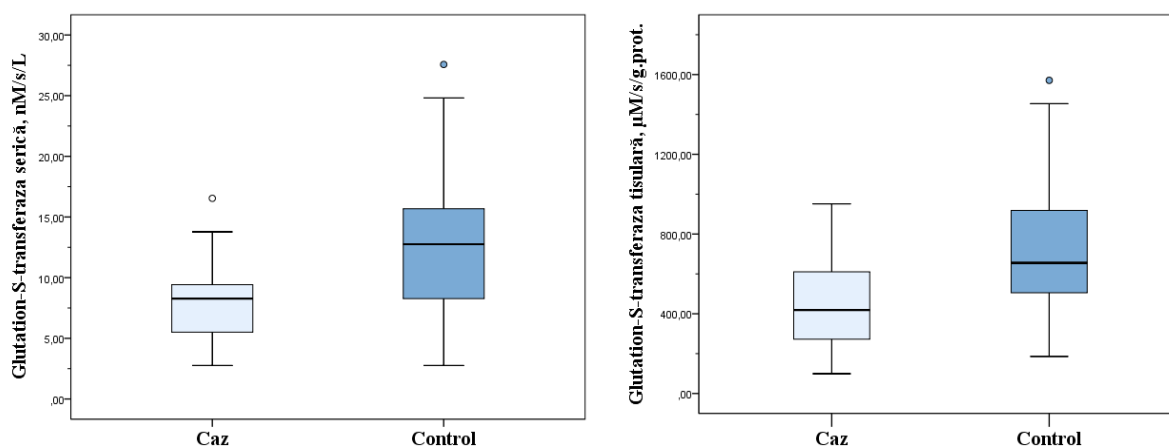


Fig. 3.8. Distribuția valorilor activității GSTs și GSTt în loturile de studiu

Glutation-reductaza serică (GRs). Analizând activitatea GRs, s-au obținut valorile medii în lotul cazuri $374,75 \pm 10,44$ nM/s/L (95%CI 353,68-395,83) vs lotul de control $424,68 \pm 10,56$ nM/s/L (95%CI 403,37-445,98). Luând în considerare că distribuțiile au fost departe de normalitate, s-a efectuat testul Mann-Whitney, iar rezultatul testului ($U=618,0$, $p=0,008$) ne-a permis să stabilim că există diferențe semnificative statistic dintre cele 2 loturi, în lotul cazuri atestându-se activitate semnificativ mai scăzută de GRs. *Glutation-reductaza tisulară (GRt)*. Analizând activitatea GRt, s-au obținut valorile medii în lotul cazuri $29,26 \pm 1,50$ nM/s/g.prot. (95%CI 26,24-32,28) vs lotul de control $50,32 \pm 1,98$ nM/s/g.prot. (95%CI 46,32-54,32). În lotul cazuri s-a atestat activitate semnificativ mai scăzută de GRt ($t(84)=-8,48$, $p<0,001$). Rezultatele analizei statistice pentru fiecare lot sunt reprezentate grafic sub formă de boxploturi (Figura 3.9).

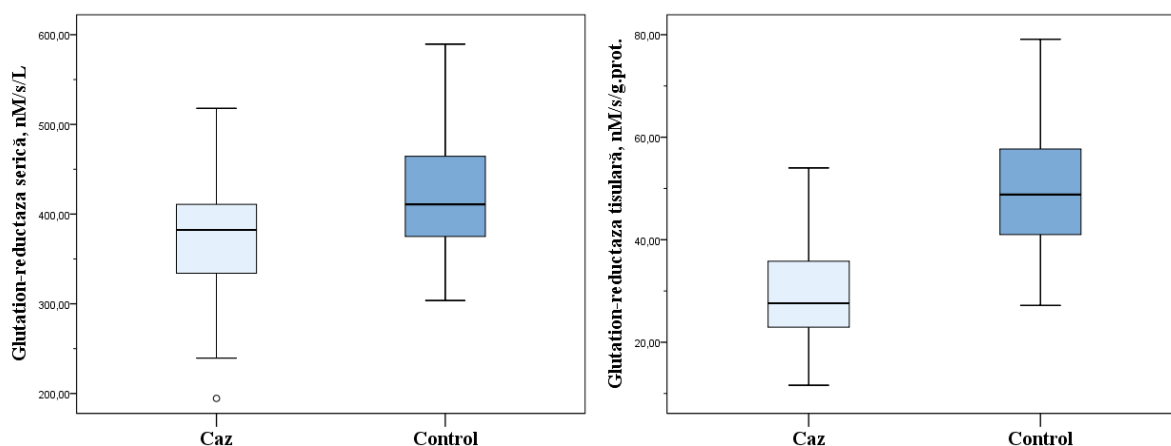


Fig. 3.9. Distribuția valorilor activității GRs și GRt în loturile de studiu

3.2 Estimarea impactului statutului oxidant și antioxidant ca factor de risc în rinosinuzita cronică polipoasă

În cadrul actualului studiu s-a evaluat impactul posibililor factori de risc asupra dezvoltării polipilor nazali la pacienții cu patologie cronică rinosinuzală. S-a măsurat atât la cazuri, cât și la martori prevalența factorului de risc (activitatea oxidantă (AO) locală, estimată din valorile MDA_t prin transformarea acestora din variabile continue în variabile ordinale și activitatea antioxidantă (AAO) locală, estimată din valorile variabilelor continue AAOT_t, la fel prin transformarea acestora în variabile ordinale). Măsura asocierii care se calculează din aceste studii - raportul cotelor (Odds Ratio), estimează riscul relativ. Mărimea asocierii ne arată cât de mare este legătura etiologică (relația de cauzalitate) dintre factorul de risc (SO) și efect (RSCP). Cu cât aceasta este mai mare, cu atât reprezintă un argument mai puternic pentru cauzalitate.

Inițial s-a efectuat o analiză univariată a factorului de risc - AO locală și AAO locală și efect (PN) prin următoarele tabele de contingență „2x2” (Tabelul A 3.3 și A 3.4). În baza tabelelor de contingență „2x2” s-au calculat OR pentru AO locală și AAO locală, datele de calcul fiind

expuse în Tabelul 3.1. S-a determinat că AO la pacienții cu RSCP reprezintă un factor de risc puternic (OR=26,979, 95%CI 8,500-85,632). Deci, pacienții cu AO crescută au un risc de 26,979 ori mai mare să facă PN decât pacienții cu AO locală normală. Diferența dintre loturi a fost semnificativă, $\chi^2(1)=39,201$, $p<0,001$.

Tabelul 3.1. Factorii de risc determinați cu Odds Ratio, 95%CI, χ^2 și valoarea p

Factor de risc	OR	95%CI	χ^2	p
<i>Activitatea oxidantă</i>	26,979	8,500-85,632	39,201	<0,001
<i>Activitatea antioxidantă</i>	0,094	0,033-0,263	23,124	<0,001

S-a determinat că AAO la pacienții cu RSCP reprezintă, mai degrabă, un factor de protecție decât factor de risc (OR=0,094, 95%CI 0,033-0,263), deoarece este mai mic riscul de a face PN la pacienții expuși, decât la cei neexpuși. Diferența dintre loturi a fost semnificativă, $\chi^2(1)=23,124$, $p<0,001$ (Tabelul 3.1). Ilustrarea grafică a repartiției pacienților expuși și neexpuși la potențialul factor de risc este reprezentată în graficul cu bare pe perechi mai jos (Figura 3.10).

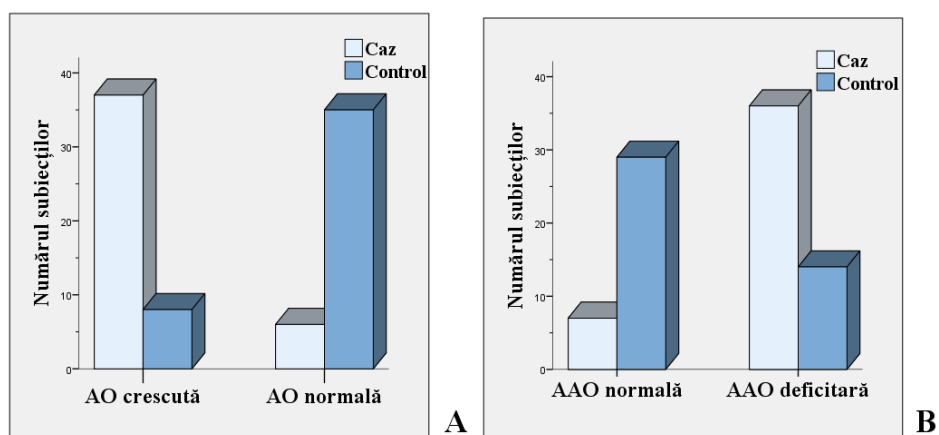


Fig. 3.10. Distribuția expușilor și neexpușilor la AO (A) și AAO (B) în loturile de studiu

Analiza multivariabilă (multivariată) este o unealtă statistică prin care se determină contribuția fiecăruia dintre mai mulți factori la apariția unui efect. Există o mulțime de factori asociați cu apariția bolii, numiți factori de risc, variabile independente sau variabile explicative. Analiza multivariabilă ne permite să determinăm contribuția independentă a fiecăruia dintre acești factori de risc la apariția bolii (numită efect sau variabilă dependentă). În studiile observaționale, fiind mai mulți factori de risc, nu știm care dintre ei este adevărat sau în ce măsură asocierea aparentă dintre un factor de risc și efect nu este datorată de fapt altora. Uneori relația dintre factor de risc și boală poate fi confundată de alte variabile. Confuzia apare atunci când o asociere aparentă dintre un factor de risc și un efect este afectată de relația unei a treia variabile cu factorul de risc și cu efectul. Pentru ca o variabilă să fie un factor de confuzie, aceasta trebuie să se asocieze atât cu factorul de risc, cât și cu efectul.

În analiza univariată, RSCP este asociată cu AO crescută (OR=26,979, cu semnificație statistică). Bănuim, însă, că există și niște factori de confuzie și anume fumatul, noxele profesionale, domiciliul urban/rural (din considerentele poluării), care sunt asociate cu statutul oxidant crescut și cu efectul – RSCP. Pentru a verifica această ipoteză, s-a făcut o analiză multivariată simplă, în care s-au introdus ca variabile independente atât fumatul, noxele profesionale, domiciliul, cât și statutul oxidant, pentru a observa efectul fiecăreia dintre ele asupra apariției RSCP. Dacă riscul de a face RSCP se menține semnificativ statistic la cei cu statut oxidant crescut, înseamnă că aceasta reprezintă un factor de risc independent pentru RSCP. Dacă însă, în analiza multivariată, riscul dispare, înseamnă că într-adevăr, relația *statut oxidant crescut-RSCP* a fost confundată de relația *fumat-RSCP*, etc.

În studiul curent s-a utilizat regresia logistică în funcție de variabila dependentă dihotomică (efectul). Rezultatele regresiei logistice modelează relația dintre o mulțime de variabile independente și o variabilă dependentă dihotomică, care sunt expuse în Tabelul A 3.5. Din rezultatele obținute la regresia logistică, se observă că factorul de risc –AO locală își menține statutul de factor de risc semnificativ statistic, chiar cu o intensificare (OR=43,509, 95%CI 8,864-213,572), cu o diferență dintre loturi semnificativă, $\chi^2(1)=21,603$, $p<0,001$. Deci, putem conchide că acesta reprezintă un factor de risc independent pentru RSCP. AAO locală își menține semnificativ statutul de factor de protecție (OR=0,072, 95%CI 0,016-0,317), cu o diferență dintre loturi semnificativă, $\chi^2(1)=12,078$, $p<0,001$. Domiciliul urban al pacienților ar constitui un factor de risc pentru RSCP din considerentele majorării nivelului de poluare, care influențează statutul oxidant (OR=3,115, 95%CI 0,653-14,866), cu o diferență dintre loturi nesemnificativă, $\chi^2(1)=2,030$, $p=0,154$. Fumatul ar constitui, de asemenea, un factor de risc pentru dezvoltarea RSCP din considerentele că influențează creșterea statutului oxidant (OR=1,833, 95%CI 0,404-8,316), cu o diferență dintre loturi nesemnificativă, $\chi^2(1)=0,617$, $p=0,432$. Activitatea profesională, la care sunt prezente diverse noxe profesionale cu acțiune negativă asupra căilor respiratorii ar reprezenta un factor de risc pentru RSCP (OR=2,544, 95%CI 0,554-11,668), cu o diferență dintre loturi nesemnificativă, $\chi^2(1)=1,443$, $p=0,230$.

3.3 Aprecierea derivaților oxidului nitric la pacienții incluși în studiu

Studiile recente stipulează despre implicarea oxidului nitric (NO) și a speciilor de azot reactiv în etiopatogenia mai multor boli [28], inclusiv și a RSCP [28–32]. Dualitatea NO, exprimată pe de o parte prin menținerea homeostaziei căilor respiratorii superioare și imunității prin modularea fluxului sanguin, augmentarea clearance-ului mucociliar, activitatea antimicrobiană/antivirală și pe de altă parte prin acțiunea toxică, determinată mai degrabă de

metaboliții săi, nu a permis elucidarea mecanismelor patogenetice precise de menținere a inflamației cronice în RSCP. Ideea în jurul căreia se structurează unul din obiectivele studiului se referă la descifrarea mecanismelor ce determină implicarea NO și derivaților săi (nitriți și nitrați $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) în RSCP. Au fost evaluate nivelul seric și tisular al NO și $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$. Tabelul A 3.6 reflectă concentrațiile medii serice și tisulare ale NO și $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ în loturile de studiu.

Nivelul seric al oxidului nitric (NOs). Evaluând concentrația NOs, s-a identificat că valorile medii ale NOs în lotul cazuri au fost mai mari $44,08 \pm 1,53 \mu\text{M/L}$ (95%CI 40,99-47,16) vs lotul control $41,87 \pm 1,53 \mu\text{M/L}$ (95%CI 38,78-44,95), dar diferență semnificativă statistic nu s-a identificat dintre concentrația medie a NOs ($t(84)=1,02$, $p=0,309$) în loturile de studiu. *Nivelul tisular al oxidului nitric (NOt).* Valorile medii ale NOt în lotul cazuri s-au identificat de a fi mai joase $0,77 \pm 0,06 \mu\text{M/g.prot.}$ (95%CI 0,65-0,89) vs lotul cazuri $1,94 \pm 0,11 \mu\text{M/g.prot.}$ (95%CI 1,71-2,17). Testând normalitatea distribuției datelor, s-a obținut că valorile NOt au o distribuție non-Gaussiană, de aceea s-a utilizat testul non-parametric Mann-Whitney, rezultatul căruia ($U=144,0$, $p<0,001$) ne-a permis să afirmăm că există diferență semnificativă statistic dintre concentrația medie a NOt în loturile de studiu. Comparativ cu lotul de control, în lotul de cazuri s-a constatat nivel mai scăzut de NO în specișenele de țesut. Ilustrarea grafică a distribuției valorilor NOs și NOt sunt redată în boxploturile mai jos (Figura 3.11).

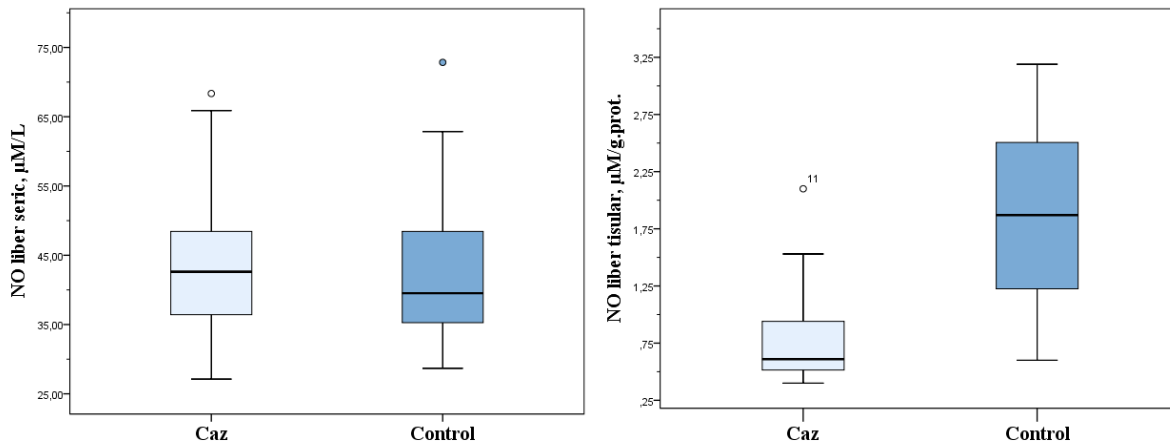


Fig. 3.11. Distribuția valorilor nivelului de NOs și NOt în loturile de studiu

Nivelul seric al nitriților și nitraților ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-s$). Evaluând nivelul $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-s$, s-au identificat valori medii ale lor în lotul cazuri $62,50 \pm 1,81 \mu\text{M/L}$ (95%CI 58,85-66,16) vs lotul control $61,72 \pm 1,72 \mu\text{M/L}$ (95%CI 58,26-65,18). Testând normalitatea distribuției datelor, s-a obținut că valorile $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-s$ au o distribuție non-Gaussiană, de aceea s-a utilizat testul non-parametric Mann-Whitney, rezultatul căruia ($U=859,5$, $p=0,574$) ne-a permis să afirmăm, că nu există diferență semnificativă statistic dintre concentrația medie a $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-s$ în loturile de studiu. *Nivelul tisular al nitriților și nitraților ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-t$).* Valorile medii ale $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-t$ în lotul cazuri

s-au identificat de a fi mai joase $1,11 \pm 0,06 \mu\text{M/g.prot.}$ ($95\%_{\text{CI}} 0,98-1,23$) vs lotul de control $2,67 \pm 0,12 \mu\text{M/g.prot.}$ ($95\%_{\text{CI}} 2,43-2,91$). Luând în considerare că distribuțiile au fost departe de normalitate, s-a efectuat testul Mann-Whitney, iar rezultatul testului ($U=94,5$, $p<0,001$) ne-a permis să stabilim că există diferențe semnificative statistic dintre cele 2 loturi de studiu. Comparativ cu lotul de control, în lotul de cazuri s-a constatat nivel mai scăzut de $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ în specișenele de țesut. Rezultatele analizei statistice pentru fiecare lot sunt reprezentate grafic sub formă de boxploturi (Figura 3.12).

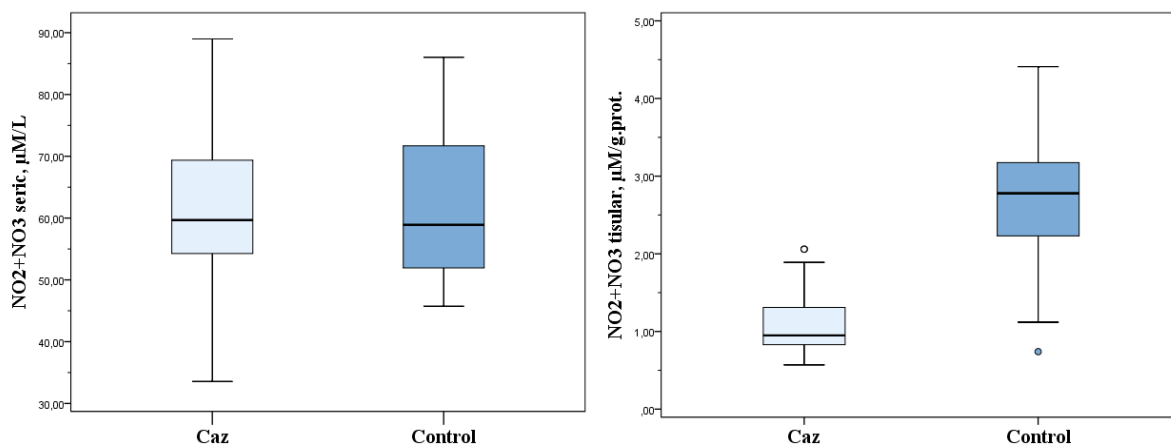


Fig. 3.12. Distribuția valorilor nivelului de $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ s și $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ t în loturile de studiu

3.4 Estimarea profilului citokinic. Determinarea unor citokine proinflamatorii

Cazurile de RSCP par a fi asociate cu un proces inflamator, părtinitor de limfocitele Th1, Th2 sau Th17, cu creșterea unor citokine proinflamatorii, inclusiv IL-4, IL-5, IL-13, IL-17A, IFN- γ , IL-33 și IL-25 [173]. Dereglarea expresiei unui număr de citokine, printre care IL-1, IL-2, IL-10 și TNF- α a fost detectat într-un număr impunător de patologii, înclusiv cancer, patologii autoimune și inflamatorii. Datele literaturii sugerează că citokinele sunt mediatorii-cheie ai inflamației și răspunsului imun, asociat înclusiv și cu RSCP [174]. În acest studiu ne-am propus să evaluăm niște citokine proinflamatorii și antiinflamatorii pentru a elucida unele aspecte patogenetice ale RSCP, studiind ulterior asocierea lor cu SO. Tabelul A 3.7 prezintă datele evaluării nivelului citokinelor proinflamatorii IL-6, IL-1 β și TNF- α .

Nivelul seric de Interleukină-6 (IL-6). În lotul cazuri s-a determinat un nivel mediu al IL-6 de $99,48 \pm 2,28 \text{ pg/ml}$ ($95\%_{\text{CI}} 94,89-104,07$) vs lotul de control de $89,20 \pm 1,60 \text{ pg/ml}$ ($95\%_{\text{CI}} 85,97-92,43$). În urma testării normalității distribuției valorilor IL-6, s-a obținut o distribuție non-Gaussiană. Prin urmare, s-a utilizat testul non-parametric Mann-Whitney, iar rezultatul testului ($U=593,0$, $p=0,004$) ne-a permis să stabilim că există diferențe semnificative statistic dintre cele 2 loturi. Comparativ cu lotul de control, în lotul cazuri s-a constatat nivel mai mare de IL-6. Ilustrarea grafică a distribuției valorilor IL-6 este redată în boxplotul mai jos (Figura 3.13).

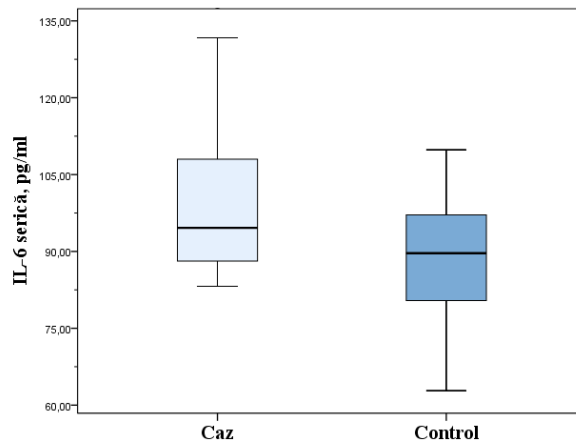


Fig. 3.13. Distribuția valorilor nivelului de IL-6 serică în loturile de studiu

Nivelul tisular de Interleukină-1 β (IL-1 β). În lotul cazuri s-a determinat un nivel mediu al IL-1 β de $0,18 \pm 0,008$ pg/g.prot. (95%CI 0,16-0,19) vs lotul de control de $0,11 \pm 0,004$ pg/g.prot. (95%CI 0,10-0,12). În urma testării normalității distribuției valorilor IL-1 β , s-a obținut o distribuție Gaussiană. Deci, s-a utilizat testul parametric pentru eșantioane independente t, iar rezultatul testului ($t(84)=7,53$, $p<0,001$) ne-a permis să stabilim că există diferențe semnificative statistic dintre cele 2 loturi. Comparativ cu lotul de control, în lotul cazuri s-a constatat nivel mai mare de IL-1 β . Ilustrarea grafică a distribuției valorilor IL-1 β este redată în boxplotul mai jos (Figura 3.14).

Nivelul tisular de Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α). În lotul cazuri s-a determinat un nivel mediu al TNF- α de $1,39 \pm 0,11$ pg/g.prot. (95%CI 1,16-1,62) vs lotul de control de $0,45 \pm 0,04$ pg/g.prot. (95%CI 0,37-0,53). În urma testării normalității distribuției valorilor TNF- α , s-a obținut o distribuție Gaussiană. S-a utilizat testul parametric pentru eșantioane independente t, iar rezultatul ($t(84)=7,53$, $p<0,001$) ne-a permis să stabilim că există diferențe semnificative statistic dintre loturi. Comparativ cu lotul de control, în lotul cazuri s-a constatat nivel mai mare de TNF- α . Ilustrarea grafică a distribuției valorilor TNF- α este redată în boxplotul mai jos (Figura 3.14).

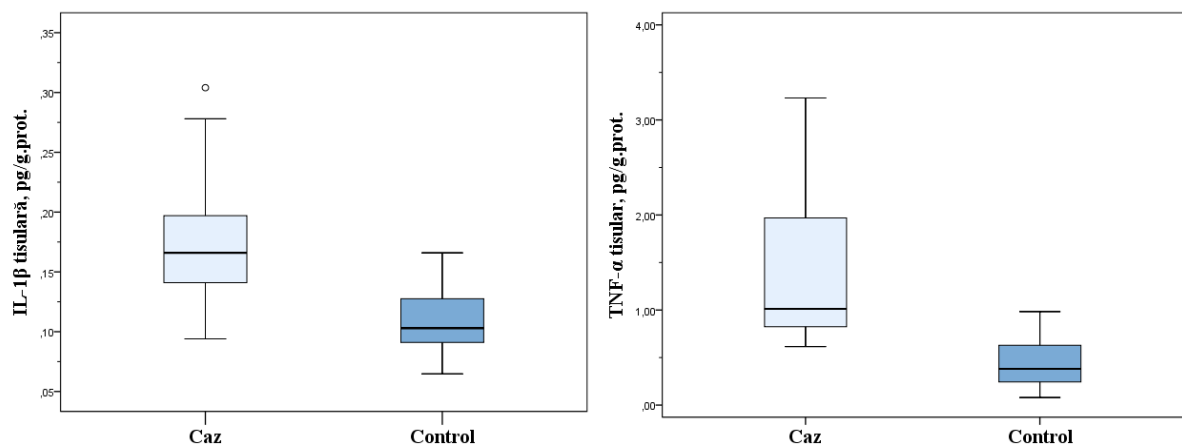


Fig. 3.14. Distribuția valorilor nivelului de IL-1 β și TNF- α tisular în loturile de studiu

3.5 Estimarea profilului citokinic. Determinarea unor citokine antiinflamatorii

Mecanisme efective de control al răspunsului imun sunt necesare pentru eliminarea patogenului fără cauzarea injuriei gazdei. Expresia sporită a citokinelor imunosupresoare TGF- β și IL-10, secretate de limfocitele Treg, se cunoaște că joacă un rol crucial în menținerea autotoleranței, prevenind în același timp răspunsurile consumative la agenții patogeni prin suprimarea activității celulelor imune „patogene” [173]. În studiul nostru ne-am propus să evaluăm nivelul tisular al TGF- β și IL-10 în loturile de studiu. Tabelul A 3.8 prezintă datele evaluării citokinelor antiinflamatorii IL-10 și TGF- β la pacienții din loturile de studiu.

Nivelul tisular de Interleukină-10 (IL-10). În lotul cazuri s-a determinat un nivel mediu al IL-10 de $1,59 \pm 0,10$ pg/g.prot. (95%_{CI} 1,39-1,79) vs lotul de control de $0,85 \pm 0,09$ pg/g.prot. (95%_{CI} 0,68-1,03). S-a identificat diferență semnificativă statistic dintre concentrația medie a IL-10 în speciamele de omogenat. În urma testării normalității distribuției valorilor IL-10, s-a obținut o distribuție non-Gaussiană. S-a utilizat testul non-parametric Mann-Whitney, iar rezultatul testului ($U=363,5$, $p<0,001$) ne-a permis să stabilim că există diferențe semnificative statistic dintre cele 2 loturi. Comparativ cu lotul de control, în lotul cazuri s-a constatat nivel mai mare de IL-10.

Nivelul tisular de Transforming Growth Factor- β (TGF- β). În lotul cazuri s-a determinat un nivel mediu al TGF- β de $0,93 \pm 0,03$ pg/g.prot. (95%_{CI} 0,88-0,98) vs lotul de control de $0,63 \pm 0,02$ pg/g.prot. (95%_{CI} 0,59-0,67). S-a identificat diferență semnificativă statistic dintre concentrația medie a TGF- β în speciamele de omogenat. Comparativ cu lotul de control, în lotul cazuri s-a constatat nivel mai mare de TGF- β ($t(84)=9,15$, $p<0,001$). Iustrarea grafică a distribuției rezultatelor obținute pentru IL-10 și TGF- β este reprezentată în boxploturile mai jos (Figura 3.15).

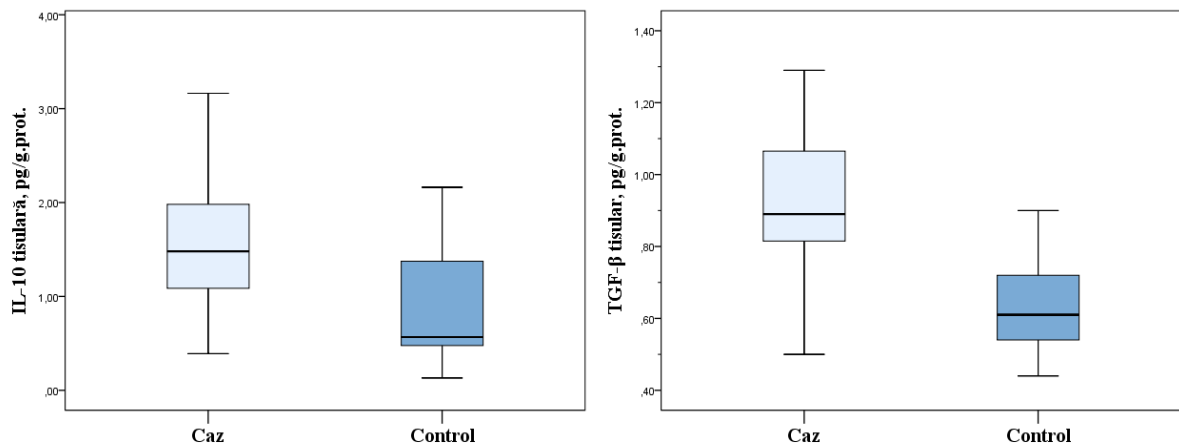


Fig. 3.15. Distribuția valorilor nivelului de IL-10 și TGF- β tisular în loturile de studiu

3.6 Relevanța rezultatelor obținute

Stresul oxidativ și sistemul antioxidant. În cadrul actualului studiu SO a fost determinat prin cuantificarea dezechilibrului dintre oxidanți și antioxidanți. S-a observat că per total nivelul

de oxidanți a fost semnificativ mai mare în lotul pacienților cu RSCP, comparativ cu lotul de control și, viceversa, activitatea antioxidantilor a fost semnificativ mai mică la pacienții cu RSCP, comparativ cu cei din lotul de control.

În literatura de specialitate au fost identificate mai multe studii, care raportează rezultate similare. Studiul realizat de Karlidağ T. și coaut. [175] raportează că nivelul de MDA, markerul peroxidării lipidelor, la pacienții cu PN a fost mai mare decât în grupul de control în mai multe specimene: tisular ($p < 0,01$), plasmă ($p < 0,05$) și eritrocite ($p < 0,05$). Nivelul de activitate a SOD la pacienții cu PN a fost semnificativ mai scăzut decât în grupul de control ($p < 0,001$). Celulele inflamatorii produc în exces SRO și antioxidanții naturali sunt incapabili de detoxifierea lor. Prin urmare, aceste descoperiri sugerează despre injuria mediată de SRO nedetoxificate, ce pot cauza dezvoltarea PN. Bugdayci G. și coaut. [176] în studiul care avea scopul de a cerceta rolul patofiziologic al MDA la pacienții cu PN, au arătat că nivelul de MDA tisular și din plasma pacienților cu PN este mai mare semnificativ decât al pacienților din lotul de control ($p < 0,05$).

Peroxidarea lipidelor poate deregla funcția de barieră a membranelor celulare, afectând permeabilitatea fluidelor, cea ce conduce la inhibarea activității enzimatică și sintezei de proteine, blocarea funcției și activității chemotactice a macrofagelor. Este raportat că nivelul ridicat de SRO induc injuria tisulară nazală. La rândul său, SRO provenite din celulele epiteliale și inflamatorii și eliberate în zona extracelulară, sunt responsabile direct de instalarea inflamației [21].

B. Veyseller și coaut. [21], pornind de la ideea că AOPP pot fi utilizați ca și markeri ai SO în patogenia PN, au efectuat un studiu în care au evaluat nivelul seric de AOPP la pacienți cu PN și de control prin metoda spectrofotometrică. Ca și rezultat au obținut un nivel mai mare semnificativ de AOPP în grupul de PN, comparativ cu cel de control, sugerând că AOPP pot fi folosiți ca markeri ai SO la pacienții cu PN. Producții de modificare oxidativă a proteinelor sunt mult mai stabili decât ai lipidelor, aceasta făcându-le niște markeri mai buni ai SO. AOPP din punct de vedere structural sunt definiți ca produși proteici cross-linked ce conțin ditirozină, aceasta diferențiându-le de agregatele proteice cu legături disulfidice, formate ca rezultat al SO. Prin urmare, conform datelor studiului, AOPP sunt niște markeri buni ai SO.

Seyithan Taysi și coaut. [177], investigând rolul RL și antioxidantilor la pacienții cu PN și comparând rezultatele cu cele obținute de la pacienții cu concha bulosa, au determinat că activitatea GPO s-a dovedit a fi mai scăzută semnificativ la pacienții cu PN, comparativ cu concha bulosa, pe când activitatea CAT, xantinoxidazei (XO) și nivelul de MDA au fost semnificativ mai mari în grupul cu PN comparativ cu cel de control; activitatea TSSA (total (enzymic plus non-enzymic) superoxide scavenger activity), NSSA (non-enzymic superoxide scavenger activity) și SOD au fost neschimbate în grupurile de studiu. Creșterea nivelului de MDA în PN poate indica

despre prezența injuriei cauzate de RL. Ciclul GSH redox este unul din cele mai importante sisteme antioxidante intracelulare, GSH fiind un component esențial în menținerea integrității celulare, datorită proprietăților sale de reducere și participarea în metabolism. Creșterea activității CAT și scăderea activității GPO fără schimbări ale activității TSSA, NSSA și SOD se explică probabil prin mecanismul compensator de a preveni injuria tisulară, datorată peroxidării lipidelor. Creșterea activității CAT de una singură nu ar fi suficientă pentru a detoxifia nivelul crescut al RL, așa cum nu se întâmplă aceasta în prezența crescută a altor enzime antioxidante.

Benjamin F. Asher și coaut. [134] au publicat un review al literaturii, care a sumarizat rolul SO și GSH în patologiile ORL. GSH reprezintă un component critic al sistemului de apărare atât intracelular, cât și extracelular al căilor respiratorii. Activitatea scăzută a GSH nazal a fost descrisă la pacienții cu RSC în comparație cu mucoasa nazală normală. Un nivel crescut al markerului inflamației și oxidării lipidelor – MDA, unul din cei mai utilizați indicatori ai peroxidării lipidelor, este, în general, asociat cu scăderea GSH în celule. Un marker adițional al SO include 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE), format la peroxidarea lipidelor din acizii grași polinesaturați omega-6, care, de asemenea, este asociat cu scăderea celulară a GSH. Interacțiunea constantă dintre oxidanți și antioxidanți ca parte a funcției normale celulare, determină activitate diferită a GSH la nivel celular și tisular. Deși GSH este esențial în detoxifierea SRO, acesta funcționează mai efectiv în asociere cu sistemul antioxidant enzimatic, care include GPO, GST și GR.

În mai multe publicații se stipulează că SO de la nivelul tisular și sistemic corespunde cu diminuarea GSH seric la pacienții cu PN, aceasta sugerând despre efectul sistemic al SO, asociat cu PN. Tratamentul adjuvant al terapiei steroidice cu combinația de antioxidanți – vitamine A, C, E în PN rezultă cu diminuarea serică și tisulară a concentrației de MDA [134].

Esra Birben și coaut. [27] au menționat în review-ul său că unul din produsele peroxidării lipidelor - 4-HNE cauzează depleția GSH intracelular, induce producerea H_2O_2 , activează receptorii factorului de creștere epidermic și induce producerea de fibronectină, cea ce poate fi important în patogenia RSCP.

Bozkus F. și coaut. [22] au efectuat un studiu, în care au evaluat statutul oxidant total (total oxidant status, TOS), statutul antioxidant total (total antioxidant status, TAS) și indicele de SO (oxidative stress index, OSI) – raportul dintre TOS și TAS. Comparativ cu grupul de control, grupul cu PN a demonstrat nivel semnificativ mai mare de TOS și OSI și activitate mai scăzută de TAS, atât în speciimenele serice, cât și în celea tisulare ($p < 0,001$ pentru toți parametrii). Nivelul OSI seric a corelat pozitiv semnificativ cu vârsta ($r = 0,442$, $p = 0,005$) în grupul cu PN. Prin urmare, se demonstrează că SO este mai exprimat la pacienții cu PN.

Yuan-Kai Cheng și coaut. [42] au studiat expresia izoenzimelor SOD prin RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction) la pacienții cu și fără PN, indicând că nivelul mRNA a SOD1 și SOD3 sunt mai mari la pacienții cu PN, comparativ cu cei din grupul de control. Prin analiza ELISA și Western Blot s-au obținut aceleași rezultate. Aceste rezultate susțin ipoteza creșterii SO la pacienții cu PN, SOD fiind importantă în patogenia RSCP, cu toate că rolul SOD3 nu e cunoscut pe deplin, ceea ce necesită studii ulterioare. Muharrem Dagli și coaut. [136] au studiat nivelul antioxidanților serici (retinol, β -caroten, α -tocoferol, acid ascorbic), activitatea antioxidanților plasmatici (SOD, GSH, GPO), nivelul oxidanților plasmatici (MDA) și toți aceștia parametri din țesuturile pacienților cu RSCP și de control, obținând nivelul seric și tisular semnificativ diferit între grupurile de studiu ($p < 0,01$). Activitatea antioxidanților serici și tisulari a fost mai mare în grupul de control și nivelul oxidanților serici și tisulari a fost mai mare în grupul cu RSCP, cu demonstrarea corelației negative dintre oxidanți și antioxidanți.

În cadrul actualului studiu s-a estimat factorul de risc - poluarea mediului asupra dezvoltării PN, reflectat indirect prin domiciliul urban/rural al pacienților, pornind de la ideea că poluanții favorizează SO. Do-Yeon Cho și coaut. [141] într-un studiu, ținând cont de existența epidemiologică a asocierii dintre calitatea joasă a aerului și prevalența crescută de patologii rinosinuzale, au analizat influența expunerii particulelor poluante asupra culturilor de celule, obținute din specișenele nazale umane și eliberarea de peroxid de H_2O_2 și IL-8. S-a demonstrat că particulele poluante cresc semnificativ nivelul de H_2O_2 și IL-8, aceasta sugerând despre SO ce activează mecanismele de apărare sub influența particulelor poluante. Într-un articol Perić A. și coaut. [178] relatează despre niște proteine ale celulelor Clara 16 - Clara cell protein 16 (CC16), care sunt niște proteine cu masă moleculară mică, produse de celule non-ciliate Clara ale epiteliului respirator. Ele au un rol antiinflamator în inflamația cronică eozinofilică a căilor respiratorii superioare și inferioare. Un nivel scăzut al acestor proteine CC16 s-a observat în secrețiile nazale și plasma pacienților cu patologii cronice inflamatorii eozinofilice, cum ar fi astmul, rinita alergică, RSC cu și fără PN, precum și la persoanele expuse la niveluri mari de poluanți aerieni, aceasta datorându-se probabil mecanismelor de compensare.

Fumul de țigară conține mulți oxidanți, RL și compuși organici, așa ca superoxidul, NO. Inhalarea de fum de țigară activează niște mecanisme cum ar fi cele de recrutare a neutrofilelor, macrofagelor, care ulterior sunt implicate în declanșarea injuriei oxidative [27]. Factori de mediu precum poluanții inhalați ca fumul de țigară, pot juca rol semnificativ în patologia căilor respiratorii superioare, inclusiv și în RSC [179–181]. Studiile recente au arătat că fumul de țigară cauzează dereglarea funcției de barieră a celulelor epiteliale din căile respiratorii prin calea legată de SO exogen [180, 182]. Chiar și o expunere pe termen scurt la fumul de țigară are efecte adverse

asupra funcției mitocondriilor și homeostaziei redox în țesuturi, care poate progresa cu complicații ulterioare, asociate fumatului cronic. Tharakan Anuj și coaut. [182] au efectuat un studiu, care a demonstrat că stimularea celulelor epiteliale sinonazale cu extract de fum de țigară cauzează dereglarea integrității proteinelor joncționale epiteliale, deci induce disfuncția de barieră a acestor celule. Pace Elisabetta și coaut. [180] au observat că extractul de fum de țigară crește producerea SRO, expresia TLR4, legarea de lipopolizaharide și chemotaxisul neutrofilelor. Yamin și coaut. [183] au stimulat cu extract de fum de țigară culturi de celule din mucoasa rinosinuzală și polipi nazali, depistând un nivel ridicat de TGF- β 1 și activina A la pacienții cu PN, aceasta sugerând că fumul de țigară, care induce dereglarea barierei epiteliale și asocierea infecției, poate contribui la remodelarea tisulară în PN.

Relevanța valorilor derivaților oxidului nitric. Oxidul nitric (NO) este sintetizat endogen din aminoacidul L-arginină și oxigen, reacția fiind catalizată de enzima nitric oxid sintaza (NOS), ce utilizează electronii donați de nicotinamid adenin dinucleotid fosfat (NADPH). NO este un produs extrem de reactiv, dar cu o structură instabilă, ce nu persistă timp îndelungat în sistemul biologic. NO este produs de o varietate mare de celule - celule endoteliale, epiteliale, nervoase și inflamatorii [28, 29, 184]. Modificările moleculei NO pot avea consecințe biologice. Modul și rata de degradare a NO depinde de existența sa în faza apoasă sau gazoasă, care la rândul său depinde de concentrația NO, difuzibilitate și concentrația altor bioreactanți. Concentrația NO în țesuturi este dependentă de sistemul enzimatic de reglare. Odată sintetizat, NO acționează ca un messenger intracelular sau extracelular, local sau la distanță, direct sau prin intermediul metaboliților săi, fiind implicat într-o varietate de funcții biologice, inclusiv în activitatea antimicrobiană, reglarea fluxului sanguin, funcția trombocitelor, neurotransmisie, imunitate și controlul inflamației. Efectele fiziologice și patologice sunt mediate mai degrabă de metaboliții săi, decât de molecula propriu-zisă de NO [29]. Efectele indirecte ale NO sunt mediate de oxizii nitrogeni reactivi, cum ar fi trioxizii de dinitrogen (N_2O_3), peroxinitriții ($ONOO^-$), nitriții (NO_2^-), nitrații (NO_3^-) și S-nitrozotiolii (RS-NO) [7, 28, 185].

NO este generat și de epiteliul sinusurilor paranazale, de unde difuzează în cavitatea nazală. Sinusurile paranazale par a fi sursa principală de NO în căile respiratorii superioare, având aici o concentrație de 49 ori mai mare decât în cavitatea nazală. NO contribuie la apărarea locală nespecifică, fiind orientat împotriva agenților patogeni, menținând sinusurile sterile datorită activității antivirale și bacteriostatice și creșterii clearance-ului mucociliar [28, 139, 186]. Rolul NO în etiopatogenia RSCP nu este pe deplin elucidat, datorită dualității efectelor sale, pe de o parte - benefice, NO acționând ca un antioxidant, ce protejează celulele de injuria oxidativă și pe de altă parte - patogene, NO conducând la SO și SN, cu efecte de injurie.

În studiul realizat nu s-a identificat diferență semnificativă dintre nivelul NO și $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ seric în ambele loturi de studiu. Rezultate similare au fost obținute de Karlidağ T. și coaut., care au comparat nivelul de NO în plasmă și eritrocite la pacienți cu RSCP și lot de control [175]. Bugdayci G. și coaut. au raportat valori similare ale NO_2^- și NO_3^- plasmatic la pacienții cu PN și de control [176]. Rezultatele obținute s-ar datora enzimei NOS, care sintetizează NO. NO este sintetizat cu ajutorul a 3 izoenzime: NOS-1 sau neuronală (nNOS), NOS-2 sau inductibilă (iNOS) și NOS-3 sau endotelială/epitelială (eNOS). Nivelul de NO măsurat în ser probabil a reflectat activitatea NOS în ambele loturi de studiu, independent de factorul inflamator. NOS-1 și NOS-3 sunt dependente de concentrația Ca^{2+} în țesutul corespunzător și pot produce concentrație constantă, tranzitorie de NO. NOS-3 este constitutiv exprimată la nivelul rinosinuzal și poate fi depistată în epiteliul de suprafață, endoteliul vascular și glandele seroase submucoase rinosinuzale. Expresia NOS-3 nu este alterată de prezența procesului inflamator [29]. NOS-2 sau iNOS este o izoformă inductibilă, independentă de Ca^{2+} și poate sintetiza NO continuu. Prin urmare, la nivel de proces inflamator, concentrația de NO ar trebui să fie mai mare, ca și rezultat al activității iNOS, dar și al NOS-3. Deși activitatea NOS în RSCP e mare [28, 29, 187], concentrația de NO exhalată, precum și difuzată în polipii nazali din cavitatea nazală este mică. Conform datelor lui Palmer și coaut., pacienții cu RSCP, astm bronșic și sensibilitate la aspirină (triada Samter) prezintă un nivel al NO nazal mai mare decât pacienții cu RSCP sau pacienții cu RSCP și astm bronșic [29, 188], datorate activității crescute a NOS-2, ce aprovizionează cu NO care menține inflamația la acești pacienți. Mai multe studii relatează că nivelul NO nazal este crescut la pacienții cu rinită alergică, la care este prezentă inflamația rinosinuzală, dar care nu obturează complet ostiumul sinusului maxilar [29, 187, 189, 190].

În studiul realizat s-a identificat diferență semnificativă dintre concentrația medie a NO și $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$, fiind mai scăzut în țesutul pacienților cu PN decât în al pacienților fără PN. Rezultatele studiului au fost similare cu cele din literatura de specialitate [29, 187, 190–192]. Aceste descoperiri paradoxale se explică prin obstrucția mecanică cu țesut polipos a ostiumului sinusului maxilar, cea ce împiedică difuzarea NO în cavitatea nazală, de unde au și fost prelevate fragmente de polipi nazali. Deci, obstrucția totală a complexului osteomeatal previne pasajul NO spre cavitatea nazală, determinând nivel scăzut de NO și $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ la pacienții cu RSCP.

În ceea ce privește nivelul de NO, se stipulează că mai există o cauză de scădere a nivelului acestuia la pacienții cu PN, legată de activitatea SOD3. SOD3 joacă rol important ca antioxidant și reglator al semnalizării. În patologii inflamatorii, inclusiv PN și astmul, eozinofilele, neutrofilele, macrofagele produc SRO și suprareglează iNOS prin producerea de NO. Se cunoaște că nivelul crescut de SRO reacționează extrem de rapid cu NO, pentru a forma peroxinitriți,

radicali hidroxil pentru nitriți și radicali peroxil pentru alki-peroxinitriți – toți markeri ai SN. Această reacție poate scădea nivelul de NO, diminuând astfel biodisponibilitatea lui [42].

Pasto și coaut. [42] au evaluat relația dintre nivelul de NO și producerea de SOD în PN, depistând că superoxidul derivat din fagocite contribuie la reducerea concentrației NO sinuzal, aceasta alterând apărarea locală a sinusurilor. Autorii studiului conchid că aceste evenimente se pot întâmpla în inflamația cronică, contribuind la patofiziologia PN. Prezența oxidazelor și enzimelor de scavenging al SRO pe lângă arealul de semnalizare a NO, sugerează că modularea nivelului SRO de antioxidanți (SOD) poate fi o metodă de reglare a semnalizării NO [42].

Relevanța citokinelor proinflamatorii în rinosinuzita cronică polipoasă. Mai multe date ale literaturii sugerează că *Interleukina-6 (IL-6)*, o citokină proinflamatorie, joacă rol important în inflamația cronică din RSCP, mecanismul de acțiune rămânând incomplet studiat. Rolul IL-6 în patofiziologia PN este descris ca și un răspuns imun adaptativ prin inducerea proliferării și activării limfocitelor B și recrutment-ul neutrofilelor. IL-6 activează limfocitele Th17 și reglează răspunsul limfocitelor B și limfocitelor Treg [193, 194]. IL-6 este produsă de o serie de celule, printre care limfocite T și B, monocite, fibroblaști, keratinocite, celule endoteliale, celule mezangiale, adipocite, celule tumorale [193], sursa principală identificată prin tehnicile de imunohistochimie și hibridizare in situ, fiind macrofagele, eozinofilele, fibroblaștii și celulele endoteliale [195]. IL-6 este implicată în inducerea sintezei IgE, precum și în proliferarea și maturarea mastocitelor. De asemenea, IL-6 stimulează proliferarea fibroblaștilor și sinteza de colagen. Se consideră că patogeniza RSCP implică fibroblaștii din polipii nazali prin sinteza de IL-6 pentru modularea activării răspunsului imun (formarea celulelor plasmatiche) și sinteza de stromă [195].

Arild Danielsen și coaut. [196], considerând că citokinele și chemokinele din mucoasa respiratorie au un rol-cheie în patofiziologia PN, au evaluat prin tehnica ELISA nivelul a mai multor citokine plasmatiche și tisulare, printre care și IL-6. S-a identificat că IL-6 a fost exprimată la toți pacienții într-o proporție destul de mare în polipii nazali, comparativ cu mucoasa cornetului nazal inferior. Rezultatele sumare ale studiului au demonstrat un profil citokinic mixt al Th1/Th2 în PN. Suprareglarea activității IL-6 poate fi explicată prin creșterea activității fibroblaștilor, dependentă de inflamația locală, inițiată posibil de o infecție [193, 196]. Această suprareglare a activității citokinelor proinflamatorii indică despre un potențial de creștere tisular, exprimat prin polipii nazali. Luo Ba și coaut. [197] au identificat diferențe semnificative a nivelului de IL-6, aceasta fiind mai mare la pacienții cu RSCP non-atopică vs control ($p=0,017$) și RSCP atopică vs control ($p=0,038$), pe când diferență statistică nu s-a observat dintre RSCP atopică și non-atopică.

Unii autori susțin că anumiți factor extrinseci de agresiune cum ar fi fungii, bacteriile sau lipopolizaharidele pot explica nivelul crescut de IL-6 în RSCP [193]. Anju T. Peters și coaut. [194]

reieșind din ideea că IL-6 activează limfocitele Th17 și reglează răspunsul limfocitelor B și Treg, au măsurat componentele semnalizării IL-6 și IL-17 în RSCP, RSC fără PN și grupul de control, pentru evaluarea rolului IL-6 în PN, determinând că IL-6 a fost semnificativ mai mare în RSCP ($p < 0.001$) comparativ cu RSC fără PN și control. Receptorii solubili ai IL-6 (sIL-6R) au fost identificați în cantitate mai mare în polipii nazali, comparativ cu controlul ($p < 0.01$). Creșterea IL-6 și sIL-6R sugerează că IL-6 joacă rol patogen în RSC. Efectul proinflamator al IL-6/sIL-6R este implicat în tranziția răspunsului imun înăscut acut în reacția inflamatorie cronică adaptativă.

Un studiu recent, efectuat de Emilie Bequignon și coaut. (2020) [193] a confirmat ipoteza precum IL-6 are efect asupra mecanismelor reparatorii ale epitelului căilor respiratorii: IL-6 induce accelerarea ratei de reparare a epitelului lezat, precum este cel din RSCP. Efectul de reparare al IL-6, demonstrat prin studiul in vitro, se datorează suprareglării metaloproteazei tip MMP-2. Autorii subliniază că IL-6 și căile sale de semnalizare induc proliferarea celulară după procesul de reparare a barierei epiteliale și creșterea polipilor nazali. Acest studiu a mai demonstrat că IL-6 are efect stimulator asupra clearance-ului mucociliar prin creșterea frecvenței mișcării cililor și undelor metacronale, dar fără modificarea eficienței mișcărilor cililor. Ca și concluzie a studiului, se stipulează că IL-6 este implicată în creșterea polipilor nazali. Repararea epitelului lezat este mai rapidă și frecvența mișcării cililor mai mare semnificativ sub influența IL-6, care poate induce un răspuns epitelial exagerat la stimulii externi, facilitând ca și consecință formarea polipilor.

Un studiu vast multicentric de tip caz-control realizat de grupul GA₂LEN Sinusitis Cohort group (investigator principal - C. Bachert) în cadrul inițiativei europene de cercetare FP6, având scopul de a cluster-iza pacienții cu RSC în baza markerilor imunologici, a investigat nivelul mai multor citokine, printre care și IL-6, determinând că valorile acesteia au fost semnificativ mai mari în grupul cazurilor (pacienți cu RSCP 65% și RSC fără PN) comparativ cu grupul de control ($p = 0,021$) [198]. Dae Woo Kim și coaut. [199] studiind pattern-ul inflamator în RSC la pacienții asiatici, au evaluat o gamă largă de citokine, printre care și IL-6, descoperind o concentrație mai mare la pacienții cu RSCP și RSC fără PN, comparativ cu subiecții de control.

În studiul realizat s-a determinat concentrația serică a IL-6 în grupurile de studiu, determinându-se că valorile acesteia sunt mai mari la pacienții cu RSCP comparativ cu lotul de control. În literatura de specialitate nu au fost identificate date cu referire la studierea nivelului seric de IL-6 la pacienți cu suferință rinosinuzală cronică și subiecți fără patologie inflamatorie rinosinuzală. A fost identificat un studiu, efectuat de S.M. Elmorsy și coaut. [200], în care se stipulează despre nivelul seric mai mare al IL-6 în RSCP atopică comparativ cu cea non-atopică, dar fără diferențe semnificative dintre grupuri.

Nivelul mai mare de IL-6 la pacienții cu RSCP comparativ cu lotul de control poate fi explicat prin următoarele: (1) pacienții cu RSCP manifestă o alterare a răspunsului imun, manifestat într-o oarecare măsură și la nivel sistemic. IL-6 reprezintă un potent factor de creștere pentru limfocitele B, care sintetizează și secretă Ig; (2) Varietatea mare de celule, ce secretă IL-6, printre care limfocite T și B, monocite, fibroblaști, celule endoteliale, etc. poate explica nivelul mai mare de IL-6 la pacienții cu condiții inflamatorii trenante, cum este și RSCP.

Rolul citokinelor, în special *Interleukina-1 (IL-1)*, este investigat la nivel mondial în diferite populații din cauza obținerii diferitelor rezultate. IL-1 există în trei forme: IL-1 α , IL-1 β și IL-1 receptor antagonist. IL-1 β joacă un rol crucial în patogenia RSCP. Această citokină cu potențial proinflamator pronunțat tip Th1, secretată de o varietate mare de celule – celule epiteliale, monocite, macrofage și fibroblaști, suprareglează expresia E-selectinei și moleculelor de adezie intercelulară-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) în endoteliul vascular, inducând trans-migrarea extravasculară a neutrofilelor. Neutrofilele recrutate secretă în continuare IL-1 β , care amplifică și mai mult expresia E-selectinei și ICAM-1, rezultând cu infiltrarea neutrofilică. IL-1 β poate facilita și intensificarea migrării transendoteliale a eozinofilelor [195]. Rezultatele unui studiu in vitro, publicate de F. Saji și coaut. [201] sugerează că fibroblaștii din polipii nazali joacă un rol important în inducerea infiltrării eozinofilice în PN după stimularea lor cu citokine proinflamatorii IL-1 β și TNF- α , favorizând astfel inducerea expresiei genice și producerea de chemokine RANTES. Efectele chemokinelor RANTES asupra eozinofilelor se manifestă prin chemotaxie, migrare transendotelială, inducere și sinteză de SRO și eliberarea de mediatori eozinofilici. Fibroblaștii din țesutul polipos nazal joacă rol important în recrutarea eozinofilelor prin producerea de RANTES [195, 201, 202]. IL-1 β pare că deține un rol important în patogenia PN prin acțiunea sa de a crește migrarea trans-endotelială a eozinofilelor.

Bradley A Otto și coaut. [201], sumarizând datele literaturii cu referire la citokinele implicate în PN, au relatat că IL-1 β și TNF- α sunt citokine cu o expresie suprareglată în PN. A fost identificat un singur polimorfism nucleotidic pentru ambele citokine în PN. Chunmiao Li și coaut. [203] au realizat un studiu, care a avut ca scop de a investiga expresia MIF (Macrophage migration inhibitory factor), NF- κ B (Nuclear factor kappa B) p65 și IL-1 β în țesutul polipos nazal și mucoasa normală a cornetului nazal inferior pentru stabilirea relevanței și rolului lor în PN. Nivelul expresiei MIF, NF- κ B p65, IL-1 β în grupul cu PN s-a dovedit a fi mai mare semnificativ decât în grupul de control ($P < 0,05$). Ca și concluzie s-a relatat că MIF, NF- κ B p65 și IL-1 β pot favoriza dezvoltarea polipilor nazali și abordarea IL-1 β --NF- κ B--MIF poate fi importantă în PN.

D. L. Hamilos și coaut. [204], studiind mecanismul potențial de acumulare a eozinofilelor în RSCP non-atopică, au măsurat expresia moleculelor VCAM-1 (endothelial vascular cell

adhesion molecule-1), care mediază migrarea trans-endotelială selectivă, expresia IL-1 β , TNF- α și IL-13, care reglează expresia VCAM-1, expresia chemokinelor RANTES, care mediază chemotaxisul limfocitelor, monocitelor și eozinofilelor în RSCP atopică, RSCP non-atopică și în mucoasa normală de control, prelevată din cornetul nazal inferior. Prin tehnica de hibridizare in situ s-a obținut că densitatea IL-1 β , TNF- α , IL-13 și RANTES mRNA a fost mai mare semnificativ în RSCP non-atopică, comparativ cu grupul de control ($p < 0,05$). Comparativ cu RSCP atopică, în cea non-atopică s-a constatat nivel semnificativ mai mare de TNF- α ($p < 0,05$). Expresia VCAM-1 corelează puternic cu densitatea TNF- α în RSCP ($r = 0,91$, $p < 0,05$), dar nu și cu densitatea IL-1 β , IL-13 și RANTES mRNA. Autorii au concluzionat că suprareglarea VCAM-1 și formarea de RANTES pot contribui la acumularea marcată de eozinofile în RSCP non-atopică. Deci, TNF- α poate avea rol crucial în reglarea VCAM-1 în RSCP eozinofilică non-atopică.

Luo Ba și coaut. [197], studiind profilul inflamator în RSCP atopică și non-atopică la pacienții din China de Vest, au relevat că IL-1 β și TNF- α s-au depistat a fi semnificativ mai mari în țesutul polipos la atopici comparativ cu țesutul polipos la non-atopici ($p < 0,05$). Dae Woo Kim și coaut. [199] într-un studiu realizat recent (2019), studiind pattern-ul inflamator în RSC la pacienții asiatici, au evaluat o gamă largă de citokine – 32 mediatori majori ai inflamației, printre care și câțiva markeri inflamatori, ce releva inflamația neutrofilică - citokinele IL-1 β și TNF- α , arătând un nivel semnificativ mai mare la pacienții cu RSCP și RSC fără PN, comparativ cu subiecții de control.

Justin C. Morse și coaut. [205], efectuând un studiu, care avea scopul de a determina dacă vârsta avansată este asociată cu un endotip specific inflamator al RSC, au evaluat concentrația a 17 citokine, printre care și IL-1 β , IL-6 și TNF- α . Ca și rezultat au obținut o creștere a citokinelor proinflamatorii la pacienții vârstnici cu RSC cu și fără PN, comparativ cu subiecții sănătoși, sortați după vârstă (IL-1 β ($p = 0,0008$), IL-6 ($p = 0,01$), TNF- α ($p = 0,009$)).

Evaluarea concentrației tisulare de IL-1 β în studiul realizat la pacienții cu RSCP și lotul de control a relevat date asemănătoare cu cele din literatura de specialitate. Concentrația tisulară a IL-1 β s-a dovedit a fi mai mare la pacienții cu RSCP comparativ cu subiecții din lotul de control, aceasta susținând ideea că IL-1 β joacă rol important în patogenia RSCP prin modularea răspunsului inflamator precoce în cascadă, asigurând activarea limfocitelor T, monocitelor, reglarea ICAM-1 și VCAM-1 cu dezvoltarea în final a procesului inflamator local, preponderent neutrofilic.

Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) este un imunomediator și o citokină majoră proinflamatorie, produsă preponderent, dar nu exclusiv, de macrofage și limfocitele T. TNF- α inițial era identificată ca având activitate citotoxică și antitumorală. Actualmente este bine documentat că această citokină joacă rol crucial într-o varietate de procese imunologice, inclusiv

inflamația, dezvoltarea organelor limfoide secundare și controlul agenților patogeni intracelulari [206, 207]. TNF- α reglează producerea VCAM-1 și NF- κ B de către fibroblaștii polipilor nazali. Creșterea transcripției TNF- α în celulele din țesutul polipos nazal crește nu doar nivelul de integrine pe suprafața eozinofilelor și limfocitelor, dar și nivelul de contra-receptori VCAM-1 în endoteliu. Interacțiunea receptor-contrareceptor conduce la migrarea eozinofilelor și limfocitelor în țesutul polipos. Eozinofilele acumulate în polipii nazali pot sintetiza TNF- α , care recrutează și mai multe eozinofile. În așa fel prin intermediul TNF- α se produce reglarea autocrină a eozinofilelor în PN. TNF- α poate crește secreția de chemokine, cum ar fi eotaxina și expresia RANTES a fibroblaștilor din polipii nazali [207]. C. Wang și coaut. [208], studiind expresia TNF- α și VCAM-1 în PN, au determinat că nivelul lor este mai mare la pacienții cu polipi nazali, comparativ cu grupul de control, constatând și o corelație puternică pozitivă dintre ele ($r=0,833$), dar și dintre expresia VCAM-1 și infiltrarea eozinofilică ($r=0,746$).

Dae Woo Kim și coaut. [86] într-un review al literaturii au specificat despre rolul limfopoetinei timice stromale (thymic stromal lymphopoietin, TSLP), care este indusă în celulele epiteliale ale căilor respiratorii de virusuri, agoniști ai TLR3, proteaze și citokine proinflamatorii. IL-1 β și TNF- α reglează transcripția expresiei TSLP în NF- κ B. Mai mulți cercetători au demonstrat că mRNA a TSLP este supraexprimată în PN eozinofilică și este asociată cu inflamația mediată de limfocitele Th2. TSLP induce diferențierea limfocitelor T naive în limfocite T efectoare tip Th2. Proteina TSLP este modificată post-translațional de proteazele endogene. TSLP clivată are activitate mare, fiind stimulată de IL-1 β , duce la producerea de IL-5.

Joel M. Bernstein și coaut. [207] au demonstrat că TNF- α , IL1- β , VCAM-1, RANTES și eotaxina sunt prezente în majoritatea polipilor nazali, preponderent fiind localizate în epitelium, endoteliu, fibroblaști, macrofage, limfocite și eozinofile. Dae Woo Kim și coaut. [199] au arătat într-un studiu recent, că nivelul de TNF- α este semnificativ mai mare la pacienții cu RSCP și RSC fără PN, comparativ cu subiecții de control. Zuyao Chen și coaut. [209] în studiul care a avut scop de a determina expresia și semnificația TNF- α și MMP-9 și gradul de corelare a lor cu infiltrarea eozinofilică la pacienții cu PN, au observat prin tehnica de hibridizare in situ și imunohistochimie că numărul celulelor pozitive TNF- α și MMP-9 a fost mai mare în PN decât în grupul de control ($p<0,005$), raportând existența corelației pozitive dintre numărul celulelor pozitive TNF- α și gradul de infiltrare eozinofilică.

Se Jin Park și coaut. [210], analizând expresia și distribuția supresorilor semnalizării citokinelor (SOCS), au evaluat concentrația tisulară a unor citokine și mRNA a lor, printre care și TNF- α , determinând că nivelul acestuia este mai mare în mucoasa pacienților cu RSC fără PN, comparativ cu RSCP și subiecții de control. Guimin Zhang și coaut. [211] au efectuat o

metaanaliză, care a evaluat rolul polimorfismului genelor TNF- α și expresia TNF- α ca factor de risc pentru PN. Conform metaanalizei creșterea expresiei și secreției de celulele mucoasei nazale a TNF- α , precum și TNF- α rs1800629 sunt asociate cu risc crescut pentru PN.

Li Xie și coaut. [212] au demonstrat că expunerea la fumul de țigară suprimă nivelul expresiei receptorilor E-prostanoid 2 și 4 (EP2, EP4) și stimulează producerea de prostaglandină E2 (PGE2) și citokinelor IL-8 și TNF- α în țesutul polipos al pacienților cu PN. Suprimarea receptorilor EP2 și EP4 poate fi asociată cu reacția inflamatorie severă la pacienții cu PN.

Studiul nostru a relevat nivel semnificativ mai mare de TNF- α în lotul pacienților cu RSCP comparativ cu lotul de control, cea ce corespunde cu rezultatele altor cercetări cu renume. Existența rezultatelor controversate se datorează, probabil, endotipului predominant de RSCP în regiunea unde s-a realizat studiul. Cert este că TNF- α este implicat în patogenia RSCP.

Relevanța citokinelor antiinflamatorii în rinosinuzita cronică polipoasă. Interleukina-10 (IL-10) este o citokină pleotropă cu potențial antiinflamator important, care protejează organismul-gazdă de leziunile tisulare excesive ca urmare a apărării împotriva patogenilor, având rolul de pivot în imunoreglare, dezvoltare și menținere a toleranței imune și homeostaziei [173, 174]. IL-10 este produsă de numeroase celule, printre care limfocite T helper, monocite, macrofage, celule dendritice, limfocite B, limfocite T citotoxice, celule NK, mastocite și granulocite. Deficiența acestei citokine este asociată cu numeroase boli autoimune. Prin urmare, afectarea expresiei IL-10 sau căilor de semnalizare ale ei pot exagera răspunsul inflamator local al țesuturilor, rezultând cu exacerbarea imunopatologiei și injuria de țesut. Viceversa, expresia IL-10 este suprareglată în mai multe afecțiuni inflamatorii.

Mitsuhiro Okano și coaut. [213] au demonstrat că sub influența unei toxine, derivate din *S.Aureus* – alpha toxine, celulele din polipii nazali și țesutul procesului uncinat la pacienții cu RSCP secretă o cantitate mai mare de citokine atât proinflamatorii, cât și antiinflamatorii, inclusiv IL-10, comparativ cu celulele prelevate de la pacienții cu RSC fără PN, nivelul lor fiind corelat negativ cu gradul infiltrației eozinofilice, aceasta sugerând că IL-10 ar putea fi importantă în patogenia RSCP. Deci, în PN patogenii pot induce creșterea simultană a secreției IL-10 și citokinelor proinflamatorii [173]. TGF- β și IL-10 sunt ambele niște citokine supresoare, care apar frecvent împreună la situsul inflamației, cooperând la rezolvarea inflamației. TGF- β poate induce producerea de IL-10. IL-10, la rândul său, facilitează activitatea regulatorie a TGF- β [214, 215].

În literatura de specialitate există mai multe articole, în care se evaluează expresia IL-10 la pacienții cu RSC, inclusiv PN. În unele se relatează despre o expresie crescută a IL-10 în diferite specimene, printre care ser, monocite periferice sanguine, secreția nazală și țesut polipos, pe când

în altele se raportează rezultate inverse. Prin urmare, rolul IL-10 în patogenia RSCP mai rămâne un subiect incomplet elucidat.

Jun Xu și coaut. [216] au demonstrat că nivelul expresiei mRNA a IL-10 este semnificativ mai mare în țesutul polipos nazal comparativ cu țesutul din regiunea procesului uncinat de control.

IL-10 este implicată în reglarea răspunsului inflamator și imun. Inducerea limfocitelor T reglatoare (T reg) periferice de către IL-10 are rol crucial în stabilirea toleranței. Mai exact, IL-10 este esențială în suprimarea mediată de limfocitele Treg a proliferării și producerii de citokine de către celulele naive CD4+ CD25-T, Th1 și Th2. Activarea limfocitelor T în prezența IL-10 induce o stare de lungă durată de non-reacție sau anergie. Shintaro Baba și coaut. [215] au determinat o suprareglare semnificativă al IL-10 la nivel de mRNA în țesutul pacienților cu RSC non-eozinofilică comparativ cu controlul, pe când expresia mRNA a IL-10 a fost suprimată la pacienții cu RSC eozinofilică comparativ cu controlul. Această coincidență în RSC eozinofilică sugerează despre deficitul efectului reglator în soluționarea inflamației, contribuind la cronicizare.

Linge Li și coaut. [174], studiind dezvoltarea PN, au investigat diferite tipuri de expresii ale miRNA la pacienți cu RSCP și RSC non-polipoasă, folosind tehnici performante de secvențiere de ultimă generație. Expresia miR-4492 și țintele lor (TNF- α și IL-10), prezise printr-o analiză de bioinformatică, au fost validate în 96 specimene. Cercetătorii au obținut că miR-4492 a fost suprimat și IL-10 a fost suprareglată în țesuturile RSCP. O corelație inversă a fost determinată în țesuturile pacienților cu RSC fara PN.

Y Shen și coaut. [217], pentru o mai bună înțelegere a mecanismelor etiopatogenetice ale PN au evaluat echilibrul dintre Th17/Treg prin analiza flow-citometrică, pentru a stabili dacă este sau nu dereglat acesta la pacienții cu PN non-atopică, atopică și pacienții de control, analizând și nivelul mai multor citokine surogat pentru Th17 și Treg, printre care IL-10 și TGF- β . Nivelul IL-10 a fost semnificativ mai mare atât în grupul atopic ($p < 0,01$), cât și în grupul non-atopic ($p < 0,01$), comparativ cu lotul de control. Nivelul TGF- β a fost semnificativ mai mic în grupul atopic ($p < 0,05$). Astfel s-a demonstrat existența dezechilibrului dintre Th17/Treg la pacienții cu PN non-atopică, atopică și pacienții de control, fiind mai sever la atopici. Luo Ba și coaut. [197], studiind profilul inflamator în RSCP atopică și non-atopică la pacienții din China de Vest, au relevat că nu există diferență semnificativă statistic a nivelului de IL-10 la pacienții cu RSCP și de control.

Katrin König și coaut. [218], evaluând pattern-ul citokinic în secrețiile nazale la pacienții non-atopici cu RSCP, au stabilit că nivelul de IL-10 este semnificativ mai scăzut în grupul cu PN comparativ cu grupul de control, aceasta sugerând despre un dezechilibru al Th1 și Th2, cu o suprimare a limfocitelor Treg și suprareglare a Th17 în PN.

Controversele din literatura de specialitate legate de pattern-ul citokinic, mai exact al nivelului de IL-10, sugerează despre existența nu numai a diferitelor fenotipuri de RSC, dar și a diferitelor endotipuri, repartizate neuniform, deci, probabil, dependente de factorul genetic, factorii de mediu sau alte cauze, neelucidate până în prezent. Studiul nostru a demonstrat un nivel semnificativ mai mare de IL-10 la pacienții cu RSCP comparativ cu lotul de control. Aceasta stipulează despre predominarea polarizării Th1/Th17 la pacienții din lotul de cazuri.

Transforming Growth Factor- β (TGF- β) reprezintă un factor de creștere pleiotrop și multifuncțional, ce posedă niște caracteristici imunomodulatorii și fibrogenice importante. TGF- β include 5 izoforme, dintre care numai 3 sunt prezente în organismul uman: TGF- β 1,2,3. TGF- β stimulează fibroza (prin atragerea celulelor stromale), angiogeneza și acumularea de matrice extracelulară. Multe patologii cronice facilitează de efectul imunosupresor al TGF- β . Însă, această moleculă este implicată și în fibrogeneză, fiind sugestivă de a avea rol major în remodelarea căilor respiratorii [93]. Remodelarea reprezintă un proces normal și esențial de reconstrucție, apărut ca și răspuns la condiții inflamatorii minore. În mod contrar, o remodelare dezechilibrată, precum cea observată în inflamația severă sau cronică de lungă durată, poate cauza o reconstrucție patologică cu formare de țesut patologic în timpul tentativelor de vindecare și reparare [92].

În general, TGF- β pare să fie o citokină cu funcție contra-reglatorie, care pe de o parte anihilează inflamația, iar pe de altă parte inițiază procesul de reparare [93]. TGF- β poate fi generat de mai multe celule, printre care macrofage, celule epiteliale, fibroblaști și eozinofile. Eozinofilele reprezintă surse majore de TGF- β , care stimulează formarea matricei extracelulare (producerea de Tenascina-C, colagen, fibronectină și laminină), dar pe de altă parte inhibă supraviețuirea eozinofilelor, inducându-le în apoptoză.

Este stipulat că fibroblaștii contribuie la dezvoltarea PN, asigurând arhitectonica polipilor nazali cu proteine ale matricei extracelulare, care include colagenul, fibronectina și vimentina. În afară de rolul profibrotic, fibroblaștii mai posedă și acțiuni inflamatorii, care poate fi importantă în patogenia RSCP și persistența polipilor nazali. Inflamația și edemul, prezente în RSCP cauzează blocarea ostiumului sinusului maxilar, reducând capacitatea de ventilare normală a acestuia. Acest proces de blocare mecanică poate genera un mediu cu oxigenare redusă – hipoxie. În mai multe condiții patologice similare, hipoxia rezultă cu recrutarea și infiltrarea celulelor inflamatorii, cu eliberarea ulterioară de citokine. Hipoxia poate cauza remodelarea căilor respiratorii cu suprareglarea semnificativă a procolagenului, derivat din fibroblaști și a fibronectinei [219]. Early și coaut. [220] au investigat rolul hipoxiei și anoxiei asupra fibroblaștilor derivați din polipii nazali, descoperind că hipoxia lor rezultă cu o creștere a VEGF (vascular endothelial growth factor), TGF- β , IL-8 și C-C motif chemokine-11, care sunt ulterior implicate în recrutarea eozinofilelor.

Condițiile hipoxice, prezente în țesuturile rinosinuzale cu PN pot crește producerea de citokine proinflamatorii și de remodelare, cea ce contribuie la inflamație. Re-oxigenarea sinusurilor ar diminua inducerea hipoxică de citokine și a factorilor de remodelare. Acesta, dar și alte studii sugerează despre efectul dual al TGF- β în RSCP [93, 219–221].

În studiul publicat de Bozcus F. și coaut. [22] se citează lucrarea lui Park și coaut., în care se stipulează că NADPH oxidaza și SRO au rol în diferențierea miofibroblaștilor și producerea de colagen de către fibroblaștii, derivați din polipii nazali, proces indus de TGF- β 1. În acest studiu se mai citează și lucrarea lui Moon și coaut., care au demonstrat că SRO, derivate din NADPH oxidază și TGF- β 1 și sunt implicate în patogenia PN, induse de hipoxie [22].

Stewart C. Little și coaut. [221] stipulează că unul din roluri al TGF- β 1 este de a acționa ca și agent antiinflamator, aceasta fiind demonstrat prin abilitatea de a înhîmba mRNA proinflamator și producerea de proteine respective. Un alt rol al TGF- β 1 este de a favoriza creșterea factorilor implicați în fibroză și angiogeneză, conducând la remodelarea și creșterea celulară.

În literatura de specialitate încă există controverse cu privire la expresia TGF- β 1 în PN. Unii autori au demonstrat o expresie mai mare a TGF- β 1 la pacienții cu RSCP comparativ cu pacienții cu RSC și control, în timp ce alți autori au raportat rezultate opuse, cu expresia TGF- β 1 mai mică în RSCP decât la pacienții cu RSC și control.

Nicholas Van Bruaene și coaut. [93] au arătat în studiul, care a avut scop de a analiza izoformele de TGF- β și depozitul de colagen în RSC, că nivelul de TGF- β 1-2 și cantitatea totală de colagen a fost semnificativ mai mare la pacienții cu RSC fără PN vs lotul de control și în RSCP nivelul de TGF- β 1 și cantitatea totală de colagen a fost semnificativ mai mică vs control. Nivelul de TGF- β 2 la pacienții cu RSCP s-a dovedit de a fi mai mare vs lotul de control.

Mai târziu, L-L Shi și coaut. [90] publică datele unui studiu, precum cantitatea de colagen descrește și scorul edemului crește de la pacienții cu RSC la pacienții cu RSCP non-eozinofilică la cei cu RSCP eozinofilică și nivelul de TGF- β 2 este mai crescut la pacienții cu RSC comparativ cu cei cu RSCP. Un alt studiu recent, efectuat de către Jing Li și coaut. [222] a relatat că TGF- β 1 și colagenul sunt crescute la pacienții cu RSC fără PN și aceasta poate contribui la procesul de remodelare în această patologie. Pattern-ul de remodelare în RSCP pare să fie diferit de cel din RSC, aceasta demonstrându-se prin colagen și TGF- β 1 redus, dar fără depistarea diferențelor semnificative comparativ cu lotul de control.

André Coste și coaut. [223] au relatat că expresia TGF- β 1 a fost mai mare semnificativ în țesutul polipos nazal comparativ cu mucoasa rinosinuzală adiacentă cu semne de inflamație și mai mare în mucoasa rinosinuzală cu inflamație comparativ cu pacienții de control. Expresia majoră a TGF- β 1 sugerează despre implicarea acestui factor în patogenia PN. Autorii studiului au mai

observat că hiperplazia secretorie este frecvent asociată cu expresia înaltă a TGF- β 1 local. Aceasta sugerează că TGF- β 1 poate induce diferențierea celulelor secretorii de mucus în căile respiratorii.

Moshe Yamin și coaut. [183], studiind mecanismul de remodelare tisulară în RSCP, au demonstrat că pacienții cu PN au arătat nivel mai mare de factor profibrotic TGF- β 1 și activina-A în stromă, semnalizare crescută a TGF- β 1 în stromă și epiteliu și nivel crescut de Smad3-dependent Snail1 în stromă, comparativ cu pacienții cu RSC și lotul de control.

Dae Woo Kim și coaut. [199] studiind pattern-ul inflamator în RSC la pacienții asiatici, au evaluat o gamă largă de citokine – 32 mediatori majori ai inflamației, printre care și TGF- β 1. Ca și rezultat s-a obținut o concentrație mai mare de TGF- β 1 la pacienții cu RSC fără PN, comparativ cu subiecții de control. Pacienții cu RSCP au demonstrat un nivel mai mare de TGF- β 1 decât pacienții cu RSC fără PN, dar fără diferențe semnificative dintre grupuri.

Leonardo Balsalobre și coaut. [224], evaluând expresia TGF- β 1 în mucoasa polipoidă (epiteliu și stromă) la pacienții cu RSCP și lotul de control, au observat un procent mai mic al expresiei pozitive a TGF- β 1 în epiteliul pacienților cu RSCP (32,44%) versus pacienții de control (55,91%) ($p < 0,05$) și un procent mai mare al expresiei pozitive a TGF- β 1 în stroma pacienților cu RSCP (23,24%) versus pacienții de control (5,88%) ($p < 0,05$). Faptul că procentul de TGF- β 1 în epiteliul pacienților cu RSCP este mai mic susține ipoteza precum mucoasa nazală nu opune rezistență edemului din cadrul procesului inflamator din PN.

Procesul de remodelare tisulară în RSCP nu este pe deplin studiat. În literatura de specialitate se stipulează despre implicarea tranziției epiteliale-mezenchimale (epithelial-mesenchymal transition, EMT) în RSCP cu reducerea de epiteliu și diferențierea de miofibroblaști. TGF- β 1 inițiază procesul de reparare și remodelare în țesuturile rinosinuzale prin activarea semnalelor EMT. Este estimat că microRNA (miR) joacă rol major în reglarea activității celulare. MiR-21 (miR-21) este pe larg răspândit în organele și țesuturile suferinde de fibrogenză și remodelare. TGF- β 1 joacă rol important în medierea creșterii expresiei miR-21. Într-un studiu publicat recent (2019) de Xun Li și coaut. [92], care au studiat asocierea dintre miR-21 și TGF- β 1 în EMT la pacienții cu RSCP, s-a relatat că expresia TGF- β 1, expresia markerilor mezenchimali - vimentina, α -SMA, și fibronectina, expresia miR-21 și TGF- β 1 mRNA la pacienții cu RSCP a fost semnificativ mai mare decât la pacienții cu RSC și lotul de control, aceasta demonstrând că miR-21 mediază EMT prin TGF- β 1.

Deși există descripantă în literatura de specialitate cu referire la nivelul TGF- β , respectiv TGF- β 1 în RSCP, studiul curent a demonstrat nivel semnificativ mai mare de TGF- β 1, comparativ cu lotul de control. Această discordanță poate fi explicată prin următoarele: (1) Studiul efectuat a inclus doua loturi de pacienți – cu suferință rinosinuzală cronică inflamatorie (polipi nazali) și non-

inflamatorie. E cunoscut că arhitectonica polipilor nazali include acumularea de albumină și matrice extracelulară, care la rândul său este formată și dintr-o cantitate de colagen, cea ce ar trebui să reflecte activitatea TGF- β 1 comparativ cu lotul de control; (2) La examinarea TGF- β 1 a fost utilizată metoda imunoenzimatică, folosindu-se fragmente de țesut omogenat, cea ce nu a permis diferențierea TGF- β 1 din anumite straturi histologice ale polipilor nazali, acesta calculându-se sumar la g/proteină din țesutul prelevat. Conform studiilor anterioare o cantitate mai mare de TGF- β 1 se află în stroma polipilor nazali; (3) Unele studii au utilizat pentru cuantificarea nivelului de TGF- β 1 metoda imunohistochimică – metodă semi-cantitativă, care evaluează imaginea; (4) Unele studii nu au descris pe deplin criteriile de includere și excludere a pacienților, cea ce are importanță în cazul unor tratamente anterioare cu GCS sau antibiotice, care pot interfera cu rezultatul TGF- β 1.

3.7 Sinteza capitolului 3

În cadrul actualului studiu s-au evaluat concentrațiile oxidanților – MDA, AOPP și activitatea antioxidanților – AAOT, SOD, CAT, GSH, GPx, GST, GRx atât la nivel seric, cât și tisular, demonstrându-se diferențe semnificative dintre loturile de studiu. Nivelul de oxidanți serici și tisulari s-a dovedit a fi mai mare în lotul pacienților cu RSCP comparativ cu cei din lotul de control și activitatea antioxidanților serici și tisulari s-a dovedit a fi mai mare în lotul de control, comparativ cu lotul de RSCP. Aceste rezultate stipulează despre existența dezechilibrului dintre oxidanți/antioxidanți, în favoarea oxidanților, manifestat prin SO.

Analiza de evaluare a impactului oxidanților majorați asupra dezvoltării RSCP a relevat atât prin metoda de calculare a OR prin tabelele de contingență „2x2”, cât și prin metoda regresiei logistice, că aceștea reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea RSCP. Viceversa, analiza de evaluare a impactului antioxidanților asupra dezvoltării RSCP a relevat că aceștea reprezintă, mai degrabă, factori de protecție. Analiza influenței fumatului, noxelor profesionale și domiciliului urban (din considerentul prezenței particulelor poluante mai multe în mediul urban) asupra dezvoltării RSCP a relevat că aceste condiții sunt niște factori de risc ($OR > 1$), doar ca fără diferențe semnificative dintre loturile de studiu ($p > 0,05$), cea ce necesită studii ulterioare mai ample. Din cele stipulate putem conchide că există dovezi întemeiate legate de impactul SO în patogenia RSCP și antioxidanții pot avea un rol preventiv în injuria tisulară mediată de RL în țesutul polipos nazal. Măsurarea in vivo a SO este una complicată. Metode de măsurare practice și fezabile încă mai sunt investigate. RSCP este caracterizată prin tulburări ale metabolismului NO, cea ce poate determina reglarea defectuoasă a creșterii tisulare. Evaluarea nivelului seric de DNO nu aduce plusvaloare managementului PN. NO nazal la pacienții cu PN provine din activitatea NOS-2 inductibile din mucoasa rinosinuzală inflamată și din activitatea normală constitutivă a NOS-3.

Scăderea paradoxală a NO și $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ tisular la pacienții cu PN sugerează despre dereglarea permeabilității ostimului sinusului maxilar de către țesutul polipos, împiedicând difuzarea NO în cavitatea nazală; Nivelul crescut de oxidanți și activitatea scăzută de antioxidanți, precum și modificări ale DNO pot fi importanți în patogenia RSCP. Căile biologice complexe ale reacțiilor redox, dar și ale metabolismului NO în căile respiratorii superioare, în special cele implicate în patogenia RSCP, necesită investigații suplimentare.

În RSCP a fost observată o producere substanțială de IL-6, citokină proinflamatorie, cu rol important în patofiziologia PN, descris ca răspuns imun adaptativ prin inducerea proliferării și activării limfocitelor B și recruitment-ul neutrofilelor, precum și prin implicarea în suprareglarea proliferării celulare și controlul parțial al mișcării ciliare. Pacienții cu RSCP au prezentat o concentrație mai mare a citokinelor proinflamatorii TNF- α și IL-1 β , aceasta sugerând despre instalarea unei inflamații neutrofilice. În RSCP a fost observată o producere substanțială de IL-10, citokină cu proprietăți antiinflamatorii pronunțate, esențială în reglarea răspunsului imun. IL-10 joacă rol important în polipogeneză, contribuind la patogenia multifactorială a acesteia. În studiul realizat s-a determinat în lotul cazuri un nivel semnificativ mai mare al TGF- β_1 , factor profibrotic cu importanță majoră în patogenia RSCP. TGF- β_1 induce mecanismul de remodelare și creștere celulară, stimulând fibroza (prin atragerea celulelor stromale), angiogeneza și acumularea de matrice extracelulară. Inflamația din RSCP, mediată de hipoxie, conduce la creșterea TGF- β_1 , care mediază procesul de tranziție epitelială-mezenchimală. Efectele imunomodulatoare ale IL-10 și TGF- β se suprapun, ambele suprimând funcțiile limfocitelor T. Supresorii semnalizării citokinelor sunt majorați în mucoasa pacienților cu RSCP și aceasta poate fi interpretat ca răspuns compensator la nivelul ridicat de citokine din mucoasa deja inflamată.

Sumarizând cele prezentate, putem conchide că rezultatele evaluării pattern-ului citokinic la pacienții incluși în studiu arată că atât citokinele proinflamatorii, cât și cele antiinflamatorii joacă rol crucial în patogenia RSCP. Concentrația crescută a citokinelor tip Th2 (IL-6, IL-10), tip Th1 (TNF- α , IL-1 β), precum și Treg (TGF- β_1) sugerează despre un dezechilibru al limfocitelor Th1/Th2/Treg, manifestat prin răspuns imun eterogen, cu instalarea unei inflamații de tip mixt, preponderent neutrofilice. Deslușirea rolului citokinelor în patologie și sănătate poate avea implicație clinică directă prin dezvoltarea noilor direcții de cercetare și strategii specifice terapeutice. Studii suplimentare, care ar evalua funcția imunologică a citokinelor în RSCP, sunt necesare de a fi efectuate în viitor.

4. CORELAREA MANIFESTĂRILOR CLINICE ȘI CALITĂȚII VIETII CU MARKERII STRESULUI OXIDATIV, SISTEMULUI ANTIOXIDANT ȘI PATTERN-UL INFLAMATOR

4.1 Cuantificarea aspectelor clinico-funcționale și calității vieții pacienților din loturile de studiu

Evaluarea aspectelor clinico-funcționale și calității vieții pacienților incluși în studiu s-a realizat prin cuantificarea subiectivă a severității suferinței rinosinuzale – prin evaluarea simptomatologiei pacienților cu ajutorul scalei VAS pentru obstrucția nazală, rinoree și tulburările de miros, precum și prin utilizarea chestionarelor SNOT-22, și cuantificarea obiectivă a severității suferinței rinosinuzale – prin scorul endoscopic și imagistic Lund-Kennedy și Lund-Mackay.

Cuantificarea subiectivă a severității suferinței rinosinuzale. În cadrul studiului pacienții au fost interogați cu privire la acuzele, care i-au determinat să se adreseze la centrul specializat otorinolaringologic pentru efectuarea intervenției chirurgicale. Sumarizarea simptomatologiei pacienților din ambele loturi de studiu este redată în Tabelul A 4.1.

Atât pacienții din lotul de cazuri, cât și cei din lotul de control unanim au prezentat în 100% cazuri obstrucția nazală. Obstrucția nazală a determinat, la rândul său, manifestarea altei acuze, ca lipsa somnului „bun” nocturn, care s-a evidențiat în ambele loturi la 83,7% subiecți. Lipsa somnului „bun” nocturn a condus la apariția altei plângeri, ca trezirea cu senzație de oboseală, care s-a manifestat în proporție de 74,4% în ambele loturi de studiu. Acuzele legate de somn (dificultatea de adormire, trezirile nocturne) s-au manifestat în ambele loturi în proporții mari, fără diferențe semnificative statistic dintre loturile de studiu ($p > 0,05$) (Tabelul A 4.1).

Diferențe semnificative statistic ale simptomatologiei în loturile de studiu s-au atestat la analiza următoarelor acuze – rinoreea posterioară (97,7%), prezența eliminărilor vâscoase nazale (88,4%), rinolalia (67,4%), senzația de plenitudine nazală/facială (69,8%), tulburările de miros/gust (90,7%) și sforăitul nocturn (100%), acestea fiind mai intense în lotul de cazuri ($p < 0,05$) (Tabelul A 4.1). Paradoxal, plângerea de tuse a fost acuzată de mai mulți pacienți din lotul de control – 51,2% ($p = 0,007$), aceasta explicându-se probabil prin numărul mai mare de fumători curenți în lotul de control – 21 pacienți (48,8%) comparativ cu lotul cazuri – 9 pacienți (20,9%) și vârsta mai tânără a pacienților din acest lot – vârsta medie $35,98 \pm 1,90$ ani comparativ cu $48,09 \pm 2,069$, cea ce într-o anumită măsură predispune la deprinderea nocivă.

Pacienții din ambele loturi de studiu au fost invitați să-și evalueze severitatea unor simptome cu ajutorul scalei VAS de la 0 la 10 cm, 0 însemnând că nu există problemă și 10 – o problemă extrem de gravă, exprimată prin expresia „mai rău nu poate fi”.

Evaluarea obstrucției nazale prin scala VAS. În lotul cazuri s-a determinat un nivel mediu al scorului VAS pentru obstrucția nazală de $8,28 \pm 0,161$ (95%_{CI} 7,95-8,60) vs lotul de control de $7,81 \pm 0,150$ (95%_{CI} 7,51-8,12). Nu s-a identificat diferență semnificativă statistic dintre scorul mediu al VAS pentru obstrucția nazală în loturile de studiu. În urma testării normalității distribuției valorilor, s-a obținut o distribuție non-Gaussiană. Prin urmare, s-a utilizat testul non-parametric Mann-Whitney, iar rezultatul testului ($U=708,5$, $p=0,051$) ne-a permis să stabilim că nu există diferențe semnificative statistic dintre cele 2 loturi. Ilustrarea grafică a distribuției valorilor VAS pentru obstrucția nazală este redată în boxplotul mai jos (Figura 4.1.A).

Evaluarea rinoreei prin scala VAS. În lotul cazuri s-a determinat un nivel mediu al scorului VAS pentru rinoree de $7,30 \pm 0,209$ (95%_{CI} 6,88-7,72) vs lotul de control de $4,81 \pm 0,439$ (95%_{CI} 3,93-5,70). S-a identificat diferență semnificativă statistic dintre scorul mediu al VAS pentru rinoree în loturile de studiu. În urma testării normalității distribuției valorilor, s-a obținut o distribuție non-Gaussiană. Deci, s-a utilizat testul Mann-Whitney, iar rezultatul testului ($U=447,5$, $p<0,001$) ne-a permis să stabilim că există diferențe semnificative statistic dintre cele 2 loturi. Comparativ cu lotul de control, în lotul cazuri s-a constatat un scor VAS pentru rinoree mai mare. Reprezentarea grafică a distribuției valorilor VAS pentru rinoree este redată în boxplotul mai jos (Figura 4.1.B).

Evaluarea tulburărilor de miros prin scala VAS. În lotul cazuri s-a determinat un nivel mediu al scorului VAS pentru tulburările de miros de $8,35 \pm 0,266$ (95%_{CI} 7,81-8,89) vs lotul de control de $1,47 \pm 0,343$ (95%_{CI} 0,77-2,16). S-a identificat diferență semnificativă statistic dintre scorul mediu al VAS pentru tulburările de miros în loturile de studiu. În urma testării normalității distribuției valorilor, s-a obținut o distribuție non-Gaussiană. S-a utilizat testul non-parametric Mann-Whitney, iar rezultatul testului ($U=39,500$, $p<0,001$) ne-a permis să stabilim că există diferențe semnificative statistic dintre cele 2 loturi. Comparativ cu lotul de control, în lotul cazuri s-a constatat un scor VAS pentru tulburările de miros mai mare. Ilustrarea grafică a rezultatelor obținute ale VAS pentru tulburările de miros este prezentată în boxplotul mai jos (Figura 4.1.C).

Evaluarea scorului total SNOT-22. În lotul cazuri s-a determinat un nivel mediu al scorului SNOT-22 de $61,79 \pm 2,42$ (95%_{CI} 56,90-66,68) vs lotul de control de $50,30 \pm 2,33$ (95%_{CI} 45,61-55,0). S-a identificat diferență semnificativă statistic în loturile de studiu. În urma testării normalității distribuției valorilor, s-a obținut o distribuție Gaussiană. Prin urmare, s-a utilizat testul parametric t, iar rezultatul testului ($t(84)=3,421$, $p=0,001$) ne-a permis să stabilim că există diferențe semnificative statistic dintre cele 2 loturi. Comparativ cu lotul de control, în lotul cazuri s-a constatat un scor SNOT-22 mai mare. Ilustrarea grafică a rezultatelor obținute ale scorului SNOT-22 este prezentată în boxplotul mai jos (Figura 4.1.D).

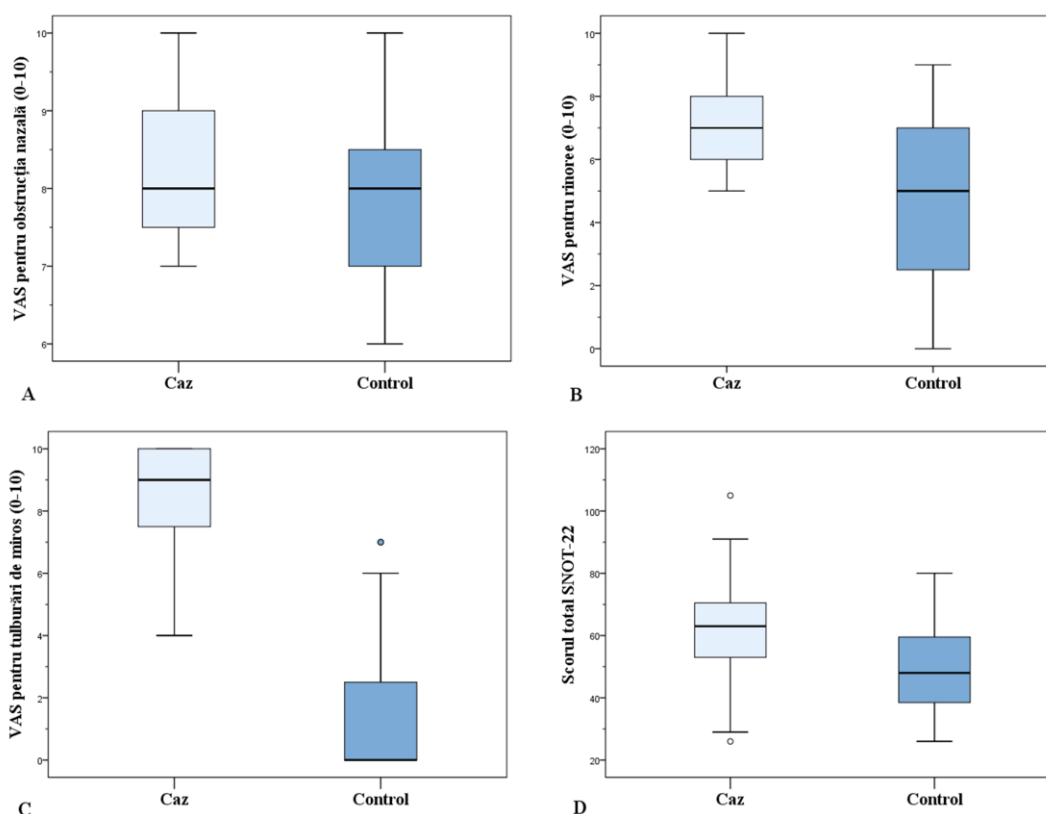


Fig. 4.1. Distribuția valorilor scorului VAS pentru obstrucția nazală (A), pentru rinoree (B), pentru tulburările olfactive (C) și scorului SNOT-22 (D) în loturile de studiu

Cuantificarea obiectivă a severității suferinței rinosinuzale la pacienții cu polipoză nazală. Toți pacienții incluși în studiu au fost examinați otorinolaringologic. Funcția olfactivă a fost investigată prin metoda subiectivă semicantitativă, descrisă de Terry Davidson - Alcohol Sniff Test (AST). Pacienții cu RSCP au fost supuși examenului endoscopic, care a permis stadializarea endoscopică a RSCP prin scorul Lund-Kennedy. Pacienții din lotul cazuri au efectuat CT al sinusurilor paranazale, ceea ce a permis stadializarea imagistică a RSCP prin scorul Lund-Mackay.

Din totalul de 86 pacienți recrutați în studiu, 71 (82,6%) au prezentat DSN. În lotul de control ponderea pacienților cu DSN a fost mai mare semnificativ ($\chi^2=13,647$, $p<0,001$), fiind prezentă la 42 (97,7%) pacienți, comparativ cu lotul de cazuri la 29 (67,7%) pacienți (Figura 4.2.A). În Figura 4.2.B este prezentată repartiția formelor de DSN în loturile de studiu.

În urma statisticii descriptive, observând un număr mare de pacienți cu DSN în lotul de cazuri, am sugerat că această deformitate al septului nazal ar putea fi un factor de risc pentru dezvoltarea polipilor nazali din considerentul instalării hipoxiei tisulare pe partea deviată, ceea ce ar favoriza în final instalarea SO. Pentru a verifica această ipoteză s-a efectuat analiză multivariabilă și anume regresia logistică, rezultatele căreia sunt expuse în Tabelul 4.1.

Tabelul 4.1. Descrierea regresiei logistice pentru deviația septului nazal și activitatea oxidantă

	Coefficient B	ES	Criteriul Wald (χ^2)	p	OR	95% CI pentru OR
Deviația septului nazal	-2,602	1,206	4,659	0,031	0,074	0,007-0,787
Activitatea oxidantă	3,136	0,620	25,572	<0,001	23,015	6,825-77,607
Constanta	-1,149	0,408	7,945	0,005	0,317	

Din rezultatele obținute la regresia logistică, se observă că presupusul factor de risc – DSN nu își adeverește statutul de factor de risc (OR=0,074, 95%CI 0,007-0,787), cu o diferență dintre grupuri semnificativă, $\chi^2(1)=4,659$, $p=0,031$ (Tabelul 4.1). Prin urmare putem concluziona că DSN nu reprezintă un factor de risc independent pentru RSCP.

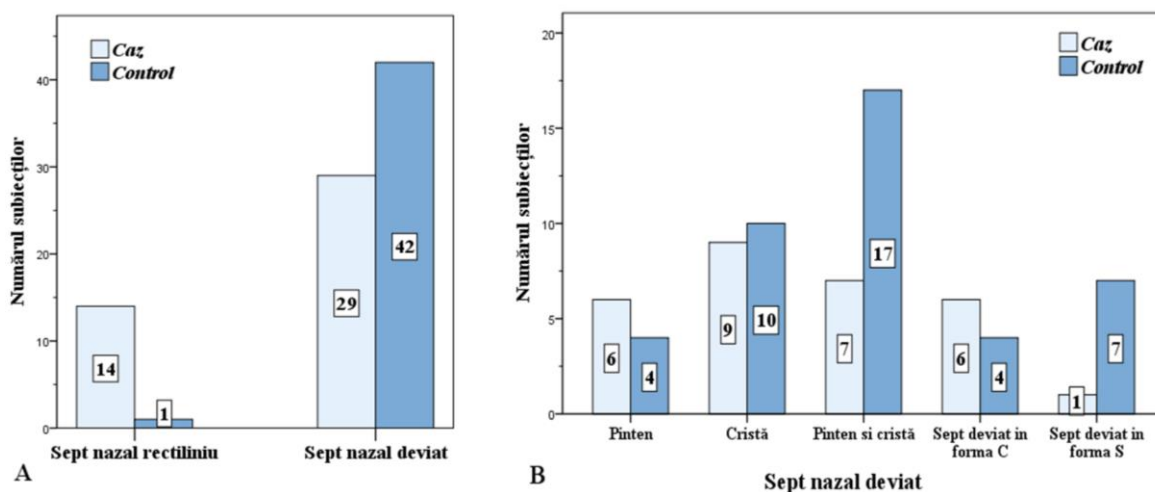


Fig. 4.2. Ponderea deviației septului nazal în loturile de studiu (A); Formele de sept nazal deviat în loturile de studiu (B)

Evaluarea funcției olfactive. În urma evaluării semi-cantitative a funcției olfactive la pacienții incluși în studiu s-a determinat că aceasta este afectată într-o măsură mai mare la pacienții cu RSCP, respectiv aceștia prezentând normosmie în numai 4 cazuri (9,3%), hiposmie în 30 cazuri (69,8%) și anosmie în 9 cazuri (20,9%). Deci, pacienți cu tulburări de miros în lotul cazuri s-au dovedit a fi 39 (90,7%). Figura 4.3. redă distribuția tulburărilor de miros la pacienții din loturile de studiu.

S-a atestat diferență semnificativă statistic dintre grupurile de studiu cu privire la tulburările de miros ($\chi^2=32,133$, $p<0,001$). Pacienți cu anosmie nu au fost identificați în grupul de control și pacienți cu normosmie au fost 26 (60,5%) (Figura 4.3).

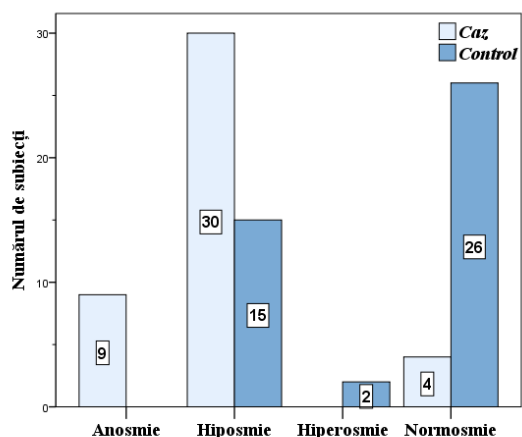


Fig. 4.3. Repartiția tulburărilor de miros în loturile de studiu

Evaluarea scorului endoscopic Lund-Kennedy și scorului CT Lund-Mackay. Examenul endoscopic nazal a relevat prezența polipilor nazali, edemului și rinoreei la pacienții cu RSCP. În Figura 4.4 sunt prezentate caracteristicile și frecvența aspectelor endoscopice ale foselor nazale dreapta/stânga la pacienții incluși în studiu.

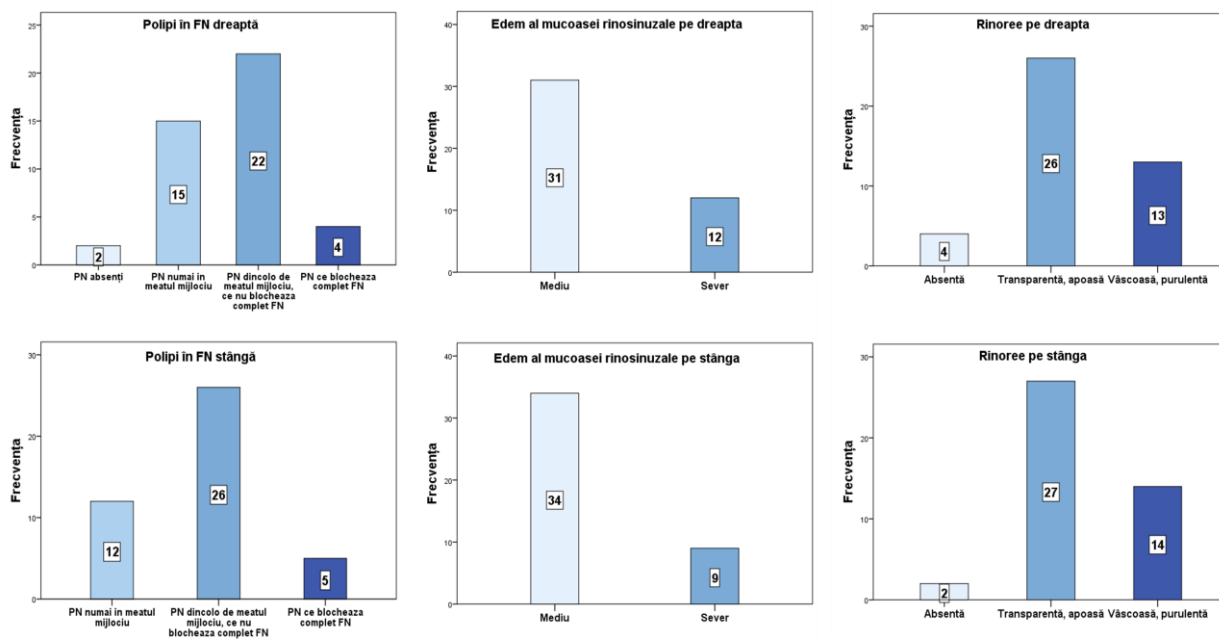


Fig. 4.4. Caracterizarea aspectului foselor nazale (FN) la examenul endoscopic la pacienții cu polipi nazali (PN)

Scorul endoscopic Lund-Kennedy și scorul imagistic Lund-Mackay a fost evaluat la pacienții din lotul de cazuri. Valorile medii ale scorului endoscopic s-au identificat de a fi $9,28 \pm 0,386$ (95%CI 8,50-10,06) și valorile medii ale scorului imagistic CT s-au identificat de a fi $14,23 \pm 0,521$ (95%CI 13,18-15,28).

Analizând datele clinice subiective și obiective, s-a efectuat analiza corelațională Pearson, pentru a vedea dacă există asociere dintre ele la pacienții din loturile de studiu. Rezultatele analizei corelaționale sunt expuse în Tabelul A 4.2 din Anexa 4. Din analiza corelațională, care a utilizat coeficientul Pearson r, se observă că severitatea RSCP, evaluată subiectiv prin scala VAS de către pacienți, corelează semnificativ pozitiv cu datele obținute la examenul endoscopic și imagistic CT. Ilustrarea grafică a analizei corelaționale este prezentată în scatterplot-urile din Figura 4.5.

Analizând corelația dintre scorul VAS pentru obstrucția nazală și scorul endoscopic total Lund-Kennedy și scorul imagistic CT Lund-Mackay, s-a determinat existența unor corelații moderate pozitive ($r=0,533$, $p<0,001$) și respectiv ($r=0,610$, $p<0,001$), ceea ce semnifică că cu cât sunt mai severe semnele obstrucției nazale, cu atât mai afectat este aspectul endoscopic al mucoasei rinosinuzale și cel imagistic CT. Evaluând corelația dintre scorul VAS pentru rinoree și scorurile endoscopic și imagistic, s-a obținut o corelație ne semnificativă slab pozitivă pentru scorul endoscopic ($r=0,256$, $p=0,097$) și o corelație semnificativă moderată pozitivă pentru scorul CT ($r=0,442$, $p=0,003$). Analizând asocierea dintre scorul VAS pentru tulburările olfactive și scorurile Lund-Kennedy și Lund-Mackay, s-a obținut o corelație semnificativă moderată pozitivă pentru scorul endoscopic ($r=0,598$, $p<0,001$) și respectiv una semnificativă moderată pozitivă pentru scorul CT ($r=0,302$, $p=0,049$). La evaluarea asocierii scorului total SNOT-22 cu scorul endoscopic s-a determinat prezența corelației moderate pozitive ($r=0,338$, $p=0,027$) și la evaluarea asocierii cu scorul CT s-a determinat prezența corelației moderate pozitive ($r=0,313$, $p=0,041$).

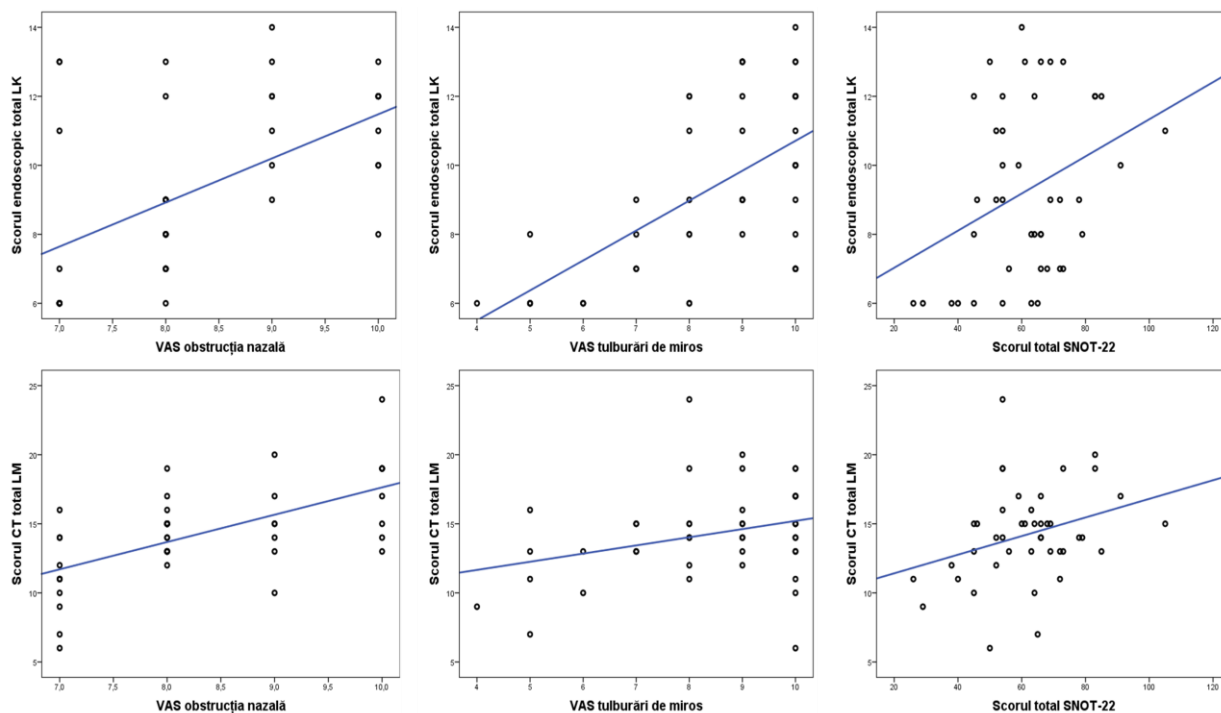


Fig. 4.5. Analiza corelațională dintre scorul VAS pentru obstrucția nazală, tulburările de miros, scorul SNOT-22 și scorul Lund-Kennedy (LK), și Lund-Mackay (LM)

4.2 Corelarea markerilor stresului oxidativ și sistemului antioxidant cu aspectele clinico-funcționale și scorul calității vieții

Pentru a stabili dacă influențează markerii SO aspectele clinice ale pacienților cu PN, a fost efectuată analiza corelațională cu determinarea coeficientului de corelație Pearson r. Pentru această analiză statistică s-au selectat câteva manifestări clinice, care afectează calitatea vieții într-o măsură mai mare și unii indici serici și tisulari ai SO, care reflectă AO și AAO.

A fost efectuată analiza corelațională a nivelului seric și tisular al MDA și NO și activității serice și tisulare ale SOD și CAT, și unele manifestări clinice, raportate atât de pacient (VAS pentru obstrucția nazală, tulburările olfactive și scorul total SNOT-22), cât și cele vizualizate endoscopic și imagistic. Analiza coeficientului Pearson r dintre manifestările clinice și markerii serici și tisulari la pacienții din lotul de control a identificat existența unor corelații slabe (conform interpretării coeficientului de corelație, un r situat între $\pm 0,29$ și $\pm 0,0$ denotă o corelație slabă), în plus cu un $p > 0,05$ pentru toate asocierile. Rezultate diferite au fost obținute în lotul de cazuri, acestea fiind redate în Anexa 4, Tabelele A 4.3, 4.4, 4.5, și 4.6.

Analiza corelațională dintre unele manifestări clinice și valorile serice ale MDA și NO, și activitatea serică a SOD și CAT în lotul de cazuri a relevat existența unor corelații slabe, nesemnificative din punct de vedere statistic ($p > 0,05$) (Tabelul A 4.3, 4.4, 4.5 și 4.6).

Corelații moderate pozitive s-au atestat la analiza MDA și VAS pentru obstrucția nazală ($r = 0,427$, $p = 0,041$), VAS pentru tulburările de miros ($r = 0,412$, $p = 0,006$) și scorul total SNOT-22 ($r = 0,470$, $p = 0,001$), aceasta semnificând că nivele mai mari de oxidant MDA conduc la intensificarea manifestărilor clinice respective și scăderea calității vieții.

Corelații moderate negative s-au atestat la analiza SODt și VAS pentru obstrucția nazală ($r = -0,358$, $p = 0,018$), VAS pentru tulburările de miros ($r = -0,409$, $p = 0,007$), scorul total SNOT-22 ($r = -0,456$, $p = 0,002$) și scorul endoscopic Lund-Kennedy ($r = -0,337$, $p = 0,027$), aceasta semnificând că activitatea mai mare a antioxidantului SODt conduce la diminuarea simptomatologiei clinice respective și scorului calității vieții pacienților. Între SODs și SODt s-a atestat o asociere moderată pozitivă semnificativă ($r = 0,327$, $p = 0,032$), deci o creștere a activității serice de SOD poate conduce și la o creștere a activității tisulare de antioxidant SOD (Tabelul A 4.4).

La analiza corelației dintre CATt și aspectele clinice, numai pentru indicatorul calității vieții – scorul SNOT-22, s-a evidențiat prezența unei asocieri moderate negative ($r = -0,372$, $p = 0,014$) (Tabelul A 4.5), deci scorul calității vieții pacienților cu PN depinde invers proporțional de activitatea tisulară a CAT.

Studierea corelației dintre NO tisular și unele manifestări clinice ale pacienților cu RSCP a relevat existența corelațiilor moderate negative pentru obstrucția nazală ($r = -0,385$, $p = 0,011$),

pentru tulburările de miros ($r=-0,527$, $p<0,001$) și pentru scorul endoscopic Lund-Kennedy ($r=-0,636$, $p<0,001$), în ultimul caz această corelație apropiându-se de una puternică (Tabelul A 4.6).

Ilustrarea grafică a corelației pozitive, manifestate între MDA și obstrucția nazală și a corelațiilor negative dintre SODt, CATt, NOt și tulburările de miros, scorul SNOT-22 și scorul endoscopic sunt prezentate în scatterplot-urile din Figura 4.6.

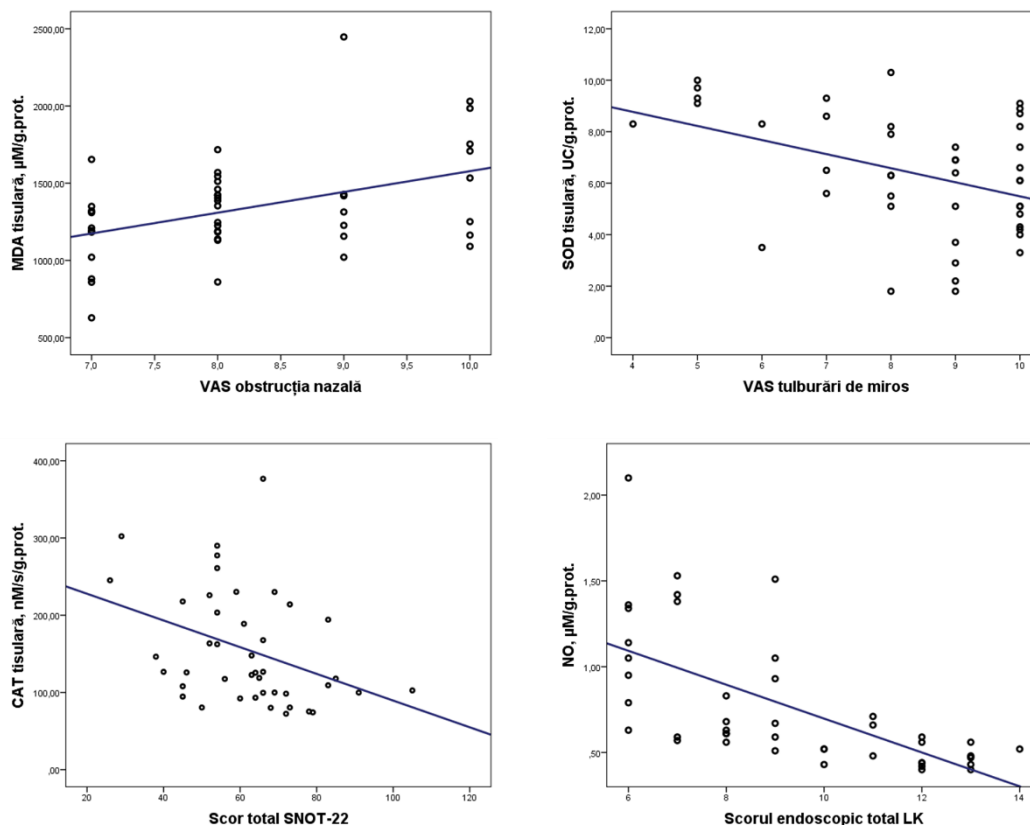


Fig. 4.6. Corelații pozitive și negative dintre unele semne clinice și MDA, SOD, CAT și NO

4.3 Corelarea valorilor citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii cu aspectele clinico-funcționale ale pacienților incluși în studiu

Analiza corelațională a coeficientului Pearson r a inclus citokinele proinflamatorii - IL-6, TNF- α , IL-1 β , citokinele antiinflamatorii – IL-10 și TGF- β și unele aspecte clinico-funcționale ale pacienților din loturile de studiu, inclusiv aspectele subiective – obstrucția nazală, tulburările de miros, apreciate prin scorul VAS și scorul total SNOT-22. Analiza statistică corelațională a fost efectuată separat pentru fiecare lot de studiu.

Evaluarea corelațiilor în lotul de control dintre citokinele proinflamatorii și aspectele clinice ale pacienților nu a identificat existența corelațiilor semnificative statistic ($p>0,05$), acestea fiind neglijabile. Comparativ cu lotul de control, în lotul de cazuri s-au identificat unele corelații semnificative. În tabelul A 4.7. sunt reprezentate analizele corelaționale și coeficientul Pearson r

(cu valorile de semnificație pentru r) dintre citokinele proinflamatorii și simptomatologia pre-tratament, cuantificată prin scorul VAS la pacienții cu RSCP.

Valorile IL-6 au manifestat existența corelațiilor semnificative cu obstrucția nazală – corelație moderată pozitivă, cu tendința spre puternică ($r=0,613$, $p<0,001$), cu tulburările de miros – corelație moderată pozitivă ($r=0,331$, $p=0,030$) și cu scorul total SNOT-22 ($r=0,343$, $p=0,024$). Deci, valorile mai mari ale IL-6 agravează simptomatologia pacienților cu RSCP. Nu putem să lasăm nedescrisă corelația pozitivă moderată-puternică dintre nivelul IL-6 și TNF- α tisular ($r=0,697$, $p<0,001$), cea ce prezintă interes patogenetic.

Dintre valorile TNF- α și obstrucția nazală, și scorul total SNOT-22 s-au identificat asocieri pozitive. S-a identificat corelație moderată pozitivă dintre TNF- α tisular și obstrucția nazală ($r=0,571$, $p<0,001$) și TNF- α tisular și scorul SNOT-22 ($r=0,373$, $p=0,014$) (Tabelul A 4.7). Deci, nivelul mai mare a TNF- α agravează obstrucția nazală și calitatea vieții pacienților cu RSCP.

La evaluarea corelației dintre IL-1 β și simptomatologie s-a identificat o corelație moderată pozitivă cu tulburările de miros ($r=0,303$, $p=0,048$). Nivelul de IL-1 β a demonstrat prezența asocierilor pozitive cu IL-6 serică și TNF- α , iar acestea din urmă au demonstrat prezența corelațiilor cu obstrucția nazală și scorul SNOT-22 (Tabelul A 4.7). Prin urmare, putem conchide că citokinele proinflamatorii corelează pozitiv cu simptomatologia pacienților cu RSCP, aceasta devenind mai severă la creșterea concentrației lor.

Analiza corelațională dintre citokinele antiinflamatorii și aspectele clinice ale pacienților din lotul de control nu a identificat existența corelațiilor semnificative statistice ($p>0,05$), acestea fiind neglijabile. În lotul de cazuri, comparativ cu lotul de control, s-au identificat unele corelații semnificative. În tabelul A 4.8 sunt prezentate analizele corelaționale și coeficientul Pearson r (cu valorile de semnificație pentru r) dintre citokinele antiinflamatorii și simptomatologie în RSCP.

Analiza corelațională dintre citokinele antiinflamatorii și simptomatologie a relevat existența asocierii semnificative dintre TGF- β și obstrucția nazală – asociere pozitivă moderată ($r=0,522$, $p<0,001$) și tulburările de miros – asociere pozitivă moderată ($r=0,388$, $p=0,010$) (Tabelul A 4.8). La analiza asocierii dintre IL-10 și simptomatologie nu s-au evidențiat corelații semnificative. Trebuie de remarcat ca valoarea coeficientului r pentru tulburările de miros și scorul SNOT-22 a fost una negativă, cea ce ar însemna că valori mai mari ale IL-10 ar diminua severitatea patologiei.

Analiza corelațională a datelor obiective – scor Lund-Kennedy și scor Lund-Mackay au relevat existența corelațiilor semnificative cu citokinele proinflamatorii IL-6 serică și TNF- α tisular la pacienții cu RSCP. În Tabelul A 4.9 sunt prezentate analizele corelaționale și coeficientul

Pearson r (cu valorile de semnificație pentru r) dintre citokinele proinflamatorii și scorul endoscopic, și imagistic CT la pacienții din lotul de cazuri.

Între scorul endoscopic Lund-Kennedy și IL-6 serică, și TNF- α s-au identificat corelații moderate pozitive, semnificative statistic ($r=0,590$, $p<0,001$) și ($r=0,446$, $p=0,003$). Între scorul imagistic CT Lund-Mackay și TNF- α , de asemenea, s-a identificat o asociere pozitivă, moderată ($r=0,517$, $p<0,001$). Deci, un nivel mai mare de TNF- α conduce la un scor endoscopic și imagistic mai mare, cea ce reflectă severitatea procesului patologic, exprimat prin inflamație.

Efectuând analiza corelațională dintre citokinele antiinflamatorii și datele clinice obiective ale pacienților cu PN, s-au identificat corelații semnificative dintre scorul endoscopic și imagistic CT și dintre TGF- β . Tabelul A 4.10 reflectă datele analizei corelaționale dintre citokinele antiinflamatorii și datele clinice obiective ale pacienților din lotul de cazuri. Obținând corelații moderate pozitive dintre TGF- β tisular și scorul endoscopic ($r=0,414$, $p=0,006$), și TGF- β tisular și scorul imagistic CT ($r=0,527$, $p<0,001$), putem afirma că o concentrație mai mare de TGF- β conduce la o imagine atât endoscopică, cât și imagistică CT mai severă. Prin urmare, putem conchide că TGF- β , un factor de creștere cu proprietăți antiinflamatorii, poate fi implicat în procesul de polipogeneză, probabil prin fenomenul de remodelare tisulară.

4.4 Corelarea valorilor citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii cu markerii stresului oxidativ

Unul din obiectivele majore ale actualului studiu a fost de a stabili, dacă există legătură dintre valorile citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii și unii indici relevanți ai SO. A fost efectuată analiza corelațională dintre citokinele inflamației și indicii SO în ambele loturi de studiu. În lotul de control nu s-au obținut relații de asociere dintre citokinele inflamației și markerii SO ($p>0,05$), corelațiile obținute fiind neglijabile. Spre deosebire de lotul de control, în lotul de cazuri s-au identificat unele asocieri de legătură semnificative statistic. În tabelul A 4.11 sunt prezentate datele analizei corelaționale dintre citokinele proinflamatorii și unii markeri ai SO.

S-a identificat corelație semnificativă dintre nivelul IL-6 serice și MDA_t – corelație moderată pozitivă ($r=0,509$, $p<0,001$) și dintre nivelul IL-6 serice și NO_t – corelație moderată negativă ($r=-0,339$, $p=0,026$) (Tabelul A 4.10). O creștere a nivelului IL-6 se manifestă prin nivel crescut de MDA_t cu efect de injurie locală. O creștere a nivelului IL-6 se asociază cu o scădere a nivelului NO_t, cu efect de protecție, probabil din cauza efectului indirect, datorat inflamației, ce duce la obturarea ostiumului sinusului maxilar de către țesutul inflammat și polipos, împiedicând astfel difuzarea NO în țesuturile nazale.

S-a identificat corelație semnificativă și dintre nivelul TNF- α tisular și MDA_t, și activitatea SOD_t. Nivelul TNF- α tisular corelează moderat pozitiv cu valorile MDA_t ($r=0,349$, $p=0,022$), deci

concentrație mai mare a TNF- α tisular se asociază cu concentrație mai mare a MDA_t la pacienții cu PN. Nivelul TNF- α tisular corelează moderat negativ cu activitatea SOD_t ($r=-0,304$, $p=0,047$), deci valori mai mari ale citokinei proinflamatorii TNF- α se asociază cu activitatea mai mică a SOD, marker antioxidant de apărare. O corelație negativă se observă și dintre TNF- α și NO_t, doar că este una nesemnificativă (Tabelul A 4.11).

Tabelul A 4.12 reflectă datele analizei corelaționale dintre citokinele antiinflamatorii și markerii SO la pacienții cu RSCP. Efectuând analiza corelațională dintre citokinele antiinflamatorii și markerii SO, s-au obținut corelații semnificative dintre nivelul tisular al TGF- β și SOD_t – corelație moderată negativă ($r=-0,432$, $p=0,004$) și dintre nivelul tisular al TGF- β și NO_t – corelație moderată negativă ($r=-0,463$, $p=0,002$) (Tabelul A 4.12). Prin aceasta se estimează că concentrația mai mare de TGF- β tisular se asociază cu o concentrație mai mică a SOD_t și respectiv și a nivelul de NO_t.

4.5 Relevanța rezultatelor obținute

În cadrul actualului studiu s-au demonstrat următoarele: (1) semnele clinice subiective, apreciate de pacienți ca și severitate a patologiei corelează pozitiv cu aspectele obiective ale mucoasei rinosinuzale la pacienții cu RSCP; (2) între semnele clinice subiective, raportate de pacienți și markerii serici relevanți ai SO ca MDA, SOD, CAT și NO nu există asocieri de corelație; (3) SODs s-a dovedit a fi unicul marker antioxidant din ser, care a demonstrat existența unei corelații moderate pozitive cu SOD_t; (4) semnele clinice subiective ale RSCP, analizate în cadrul studiului, corelează negativ sau pozitiv cu markerii tisulari ai SO.

Receptivitatea și sensibilitatea sunt niște trăsături importante, atunci când se selectează un instrument de raportare a schimbărilor clinice la pacient. Multitudinea de instrumente de raportare a rezultatelor/schimbărilor clinice de către pacienți (patient-reported outcome measures, PROMs) au determinat echipa formată din Alcina K. Lidder și coaut. [225] să efectueze un studiu, care compară receptivitatea și sensibilitatea PROMs-urilor, utilizate în RSC. Pacienții care inițiau terapia medicamentoasă sau chirurgicală, completaseră mai multe chestionare specifice RSC, printre care SNOT-22, European Position Statement on Rhinosinusitis (EPOS), VAS și 29-item Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS-29). Ca și rezultat s-a obținut că pacienții din ambele loturi au fost mai receptivi la VAS și SNOT-22, decât la PROMIS-29. Deci, chestionarea VAS și SNOT-22 are o receptivitate mai mare la pacienții cu RSC. Pacienții din ambele loturi recrutați în studiul curent și-au evaluat severitatea simptomelor lor printr-un instrument psihometric – scala vizuală analogă (VAS), utilizat frecvent în domeniul rinologiei,

pentru cuantificarea severității patologiei. Scorul VAS a fost utilizat pentru cuantificarea obstrucției nazale, rinoreei și tulburărilor de miros.

Într-un studiu efectuat de Maria Doulaptsi și coaut. [226] se arată că VAS pentru scorul total de simptome nazale (total nasal symptom score, TNSS) corelează semnificativ pozitiv cu SNOT-22 și cu simptomele individuale ale afectării rinosinuzale. Valoarea maximă a coeficientului Pearson r a fost estimată pentru VAS-TNSS ($r=0,655$, $p<0,001$) și valoarea minimă pentru VAS-tulburări de miros ($r=0,301$, $p<0,001$). VAS pentru TNSS a corelat semnificativ cu SNOT-22 în RSC fără PN și în RSCP. Rezultate similare au fost obținute și în studiul actual, raportându-se corelație semnificativă dintre scorul VAS pentru simptomele nazale și scorul total SNOT-22.

Divya Gupta și coaut. [227] într-un studiu, care a avut scopul de a determina corelația dintre tulburările olfactive și scorul VAS olfactiv, scorul endoscopic Lund-Kennedy și scorul CT Lund-Makay prin coeficientul Spearman, au obținut existența corelațiilor semnificative statistic preoperator și postoperator, concluzionând că severitatea tulburărilor olfactive, determinate prin teste olfactive, corelează bine cu descoperirile endoscopice, prezența opacifierii la CT și VAS pentru olfacție, autoevaluate de pacient. Aceste rezultate pot ghida, în cele din urmă, la determinarea disfuncțiilor olfactive. Takahiro Saito și coaut. [228], clarificând corelația dintre severitatea tulburărilor olfactive și rezultatele imagistice CT la pacienții cu RSC eozinofilică și non-eozinofilică în etapa preoperatorie, au estimat că tulburările olfactive și rezultatele CT sunt mai severe la pacienții cu RSC eozinofilică decât cu RSC non-eozinofilică și severitatea tulburărilor olfactive corelează semnificativ cu opacifierea CT.

Valerie Hox și coaut. [192] pornind de la ideea că RSCP reprezintă o patologie „invalidizantă” prin obstrucția nazală și pierderea de miros, au efectuat un studiu, care a investigat corelarea dintr-unii parametri individuali subiectivi (prin evaluarea simptomelor sinonazale cu ajutorul VAS, chestionarea SNOT-22 și SF-36) și parametri obiectivi (măsurarea peak nasal inspiratory flow (PNIF), testul de olfacție - Sniffin’Sticks (SS) smell test, culturile de *Staphylococcus aureus* (SA), eozinofilia serică și IgE totală) în RSCP. Ca și rezultat au obținut următoarele: VAS pentru obstrucția nazală corelează cu SNOT-22 și SF-36; VAS pentru obstrucția nazală corelează cu valorile PNIF și rezultatele SS testului; dimensiunile polipilor nazali corelează invers cu PNIF și testul SS; prezența SA și nivelul total de IgE nu este asociat cu simptomele PN; obstrucția nazală s-a dovedit a fi unicul simptom, care corelează cu dimensiunea polipilor și scorul SNOT-22.

L H Chen și coaut. [229], investigând efectul polipilor nazali asupra evaluării RSC, au analizat corelația dintre scorurile subiective și obiective. Ca și rezultat au estimat că scorurile VAS,

Lund-Mackay și Lund-Kennedy au fost semnificativ mai mari în grupul pacienților cu PN, comparativ cu grupul non-polipos ($p < 0,05$).

Rezultatele studiului curent, ce țin de analiza simptomatologiei și datele obiective obținute la examenul endoscopic și imagistic CT, se aliniază la rezultatele studiilor descoperite în literatura de specialitate.

Y.-K. Cheng și coaut. [10] au investigat SO prin evaluarea RL atât din sânge, cât și din țesutul pacienților cu RSCP non-alergică și grupul de control, folosind o metodă sensibilă de chemiluminiscență (CL). Evaluarea generațiilor de RL direct în sistemele biologice este una dificilă, deoarece SRO sunt extrem de instabile. Măsurarea SO tisular este, de obicei, efectuată prin metode indirecte ce utilizează CL. Y.-K. Cheng și coaut. [10] au evaluat pe lângă semnificația SO, asocierea lui cu parametrii clinico-patologici. Scorul endoscopic total a fost corelat cu SO tisular, determinat prin metoda CL ($r=0,88$; $p < 0,0001$), dar nu și cu scorul nazal ($r=0,39$, $p=0,091$) sau scorul CT ($r=0,43$, $p=0,058$). De asemenea, nu au fost relatate corelații dintre SO, determinat din sânge prin metoda CL și cele trei scoruri.

Ozgul Topal și coaut. [230] au studiat efectul statutului oxidant asupra severității RSCP și calității vieții, utilizând chestionarul Rhinosinusitis Disability Index, VAS, stadializarea polipilor nazali, scorul CT și nivelul de ECP în lichidul lavajului nazal la pacienți cu PN și grupul de control. MDA, NO și statutul oxidant total (total antioxidant status, TAS) au fost evaluați în lichidul lavajului nazal. Ca rezultat s-a obținut că valorile NO corelează cu congestia nazală ($p=0,031$). Valorile TAS corelează cu congestia nazală ($p=0,039$). Valorile ECP au arătat existența corelației cu obstrucția nazală ($p=0,003$), congestia nazală ($p=0,009$), rinoreea ($p=0,009$) și scorul VAS ($p=0,039$). Deci, severitatea SO, reprezentat de TAS și NO, corelează semnificativ cu sevrietea RSCP, manifestate prin obstrucția și congestia nazală.

Guilemany și coaut. [129] stipulează că nivelul de NO la pacienții cu RSCP este semnificativ mai scăzut. Funcția olfactivă corelează cu concentrația de NO nazal la pacienții cu RSC, dar nu și la cei sănătoși [129]. Rezultatele actualului studiu coroborează cu datele literaturii. J. F. Arnal și coaut. [231] au demonstrat că concentrația de NO nazal corelează invers cu modificările imagistice obținute la CT la pacienții cu PN alergică și non-alergică, RSC non-alergică și sindromul Kartagener comparativ cu grupul de control. Rezultatele unui studiu recent (2020) [7] arată că concentrația de NO și $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ în speciemenle de țesut polipos au fost semnificativ mai mici ca cele din grupul de control ($U=173,5$, $p < 0,001$) și respectiv ($U=123,5$, $p < 0,001$), obținându-se o corelație negativă, calculată prin coeficientul Spearman, dintre nivelul de NO și VAS pentru obstrucția nazală ($r_s = -0,379$, $p < 0,05$), VAS pentru tulburările olfactive ($r_s = -0,531$, $p < 0,001$) și scorul endoscopic ($r_s = -0,758$, $p < 0,05$), aceasta sugerând că nivelul de NO

depinde de permeabilitatea ostiumului sinusului maxilar și starea complexului osteomeatal. Liu C. și coaut. într-un studiu publicat în 2017 [232], au identificat existența corelației negative pentru nivelul NO nazal exhalat și scorul Lund-Mackay atât la pacienții atopici cu RSCP ($r=-0,45$; $p=0,016$), cât și la cei non-atopici ($r=-0,600$; $p<0,001$), sugerând că nivelul de NO nazal poate fi un indicator de distingere dintre RSCP de cea non-polipoasă.

Într-un studiu autohton [233], în care s-a efectuat analiza corelațională dintre nivelul seric și tisular al NO și VAS pentru obstrucția nazală, se relatează că analiza coeficientului Pearson r pentru NOs nu a identificat existența unei corelații ($r=-0,03$, $p=0,8$) și analiza coeficientului Pearson r pentru NOt a relevat o corelație negativă moderată ($r=-0,4$, $p=0,001$). Deci, pacienții care au avut un nivel scăzut de NOt au raportat un scor VAS mai mare pentru obstrucția nazală.

Rezultatele studiului curent, ce țin de aspectele clinice și valorile markerilor SO, se aliniază la rezultatele studiilor descoperite în literatura de specialitate.

Înainte de a aprecia asocierea dintre indicii imunologici și valorile markerilor SO, s-a efectuat analiza corelațională a acestora cu aspectele clinice ale pacienților din loturile de studiu, pentru a forma o imagine integrativă a cunoașterii RSCP.

În cadrul actualului studiu s-au demonstrat următoarele: (1) nivelul citokinelor proinflamatorii IL-6, TNF- α și IL-1 β corelează pozitiv cu VAS pentru obstrucția nazală (IL-6, TNF- α), VAS pentru tulburările de miros (IL-6, IL-1 β) și scorul total SNOT-22 (IL-6, TNF- α); (2) concentrația TGF- β corelează pozitiv cu VAS pentru obstrucția nazală și tulburările de miros; (3) nivelul IL-6 corelează pozitiv cu scorul endoscopic și imagistic CT; (4) concentrația TGF- β corelează pozitiv cu scorul endoscopic și imagistic CT; (5) concentrația IL-6 corelează pozitiv cu concentrația MDA t și negativ cu concentrația NO t ; TNF- α corelează pozitiv cu concentrația MDA t și negativ cu SOD t ; (6) concentrația TGF- β corelează negativ cu concentrația SOD și NO t .

În literatura de specialitate nu au fost identificate studii similare. Doar unele aspecte ale studiilor identificate au atras atenția, acestea fiind utilizate pentru compararea rezultatelor obținute.

Chunmiao Li și coaut. [203] într-un studiu complex au efectuat analiza de corelație Spearman dintre MIF – factor inhibitor de migrație a macrofagelor, NF- κ B p65 – factor nuclear Kappa B, IL-1 β și scorul VAS total nazal și examinarea nazală endoscopică la pacienții cu PN, arătând corelație pozitivă dintre MIF și VAS ($r=0,71$, $p<0,05$), dar nu și pentru NF- κ B p65 și IL-1 β (nici în studiul nostru nu s-a identificat corelație dintre IL-1 β și VAS pentru obstrucția nazală). Scorul nazal endoscopic a corelat pozitiv cu MIF și rata de activare nucleară a NF- κ B p65 ($r=0,79$, $0,73$, $p<0,05$), dar nu și cu IL-1 β ($p>0,05$) (nici în studiul nostru nu s-a identificat corelație dintre IL-1 β și scorul endoscopic). Prin urmare, MIF și rata de activare a NF- κ B p65 pot fi folosite ca indicatori ai severității PN și pronostic, pe când IL-1 β nu poate fi utilizată în acest scop.

Relația dintre expresia IL-10 și severitatea procesului patologic la pacienții cu RSCP a fost recent raportată. Pacienții cu un endotip mai sever al RSCP, așa ca cel eozinofilic sau pacienții cu RSCP care au patologie respiratorie concomitentă, așa ca astm bronșic, prezintă un nivel mai mare al expresiei IL-10 în specișenele de sânge sau țesut, comparativ cu pacienții care suferă de un endotip mai moderat sau ușor de RSCP, precum este cel non-eozinofilic sau fără patologii respiratorii concomitente [173]. Într-un studiu Hossein Esmaeilzadeh și coaut. [173, 234] au demonstrat corelația dintre rezultatele unor evaluări subiective, printre care SNOT-22 și expresia IL-10 în specișenele de sânge. Se stipulează că nivelul de IL-10 reprezintă un biomarker critic al pronosticului nefavorabil. În studiul efectuat de Jun Xu și coaut. [173] a fost demonstrată corelația pozitivă dintre scorul CT și expresia IL-10 la pacienții cu RSCP. Deoarece scorul Lund-Mackay prezintă severitatea inflamației sinusurilor paranazale, autorii cred că o expresie crescută a IL-10 în țesuturi poate fi un indicator al tratamentului medicamentos și/sau chirurgical ineficace cu o creștere a ratei de recurență. Dar mai sunt necesare studii pentru a demonstra această ipoteză.

În studiul efectuat nu au fost identificate corelații dintre IL-10 tisulară și semnele clinice subiective și obiective endoscopice și imagistice CT. Deci, putem conchide că pacienții din lotul de cazuri au prezentat un endotip mai moderat sau ușor de RSCP, adică unul non-eozinofilic.

Naweed I. Chowdhury și coaut. [235] într-un studiu publicat recent (2020) au evaluat rolul mai multor citokine din mucusul pacienților cu RSC pentru prezicerea scorului SNOT-22 după ESS. A fost prelevat mucus intraoperator pentru a evalua nivelul mai multor citokine, printre care și IL-1 β , IL-10 și TNF- α . Ca și rezultat al studiului s-a identificat că IL-5, TNF- α , IL-13 și IL-2 reprezintă predictorii majori a scorului SNOT-22 postoperator. Profilul citokinic din mucus poate identifica pacienții, care vor beneficia de ameliorare după ESS. Dacă postoperator a existat relația dintre scorul SNOT-22 și nivelul TNF- α , atunci aceasta a fost prezentă și preoperator, cea ce este comparabil cu rezultatele studiului nostru.

Într-un alt studiu, publicat în 2019, Naweed I Chowdhury și coaut. [236] au evaluat asocierea dintre citokine, cantitatea de celule inflamatorii și rezultatele scorului calității vieții, raportat de pacienți, pentru a înțelege mai bune cum micromediul inflamator corelează cu simptomatologia RSC. Pacienții au fost invitați să răspundă la câteva chestionare, cum ar fi SNOT-22 și 8-item Short Form Health Survey (SF-8) înainte de ESS. Au fost analizate citokinele din mucusul colectat intraoperator. Ca și rezultate cercetătorii au obținut următoarele: IL-4 a corelat cu domeniul rinologic din SNOT-22 ($R_s=0,25$, $p=0,03$), pe când cantitatea de eozinofile și neutrofile a corelat negativ cu domeniul extranazal rinologic ($R_s=-0,32$, $p=0,01$; și $R_s=-0,27$, $p=0,03$). Pacienții cu RSCP au demonstrat existența corelației semnificative dintre IL-6 și scorul total SF-8 ($R_s=0,35$, $p=0,02$), sănătatea generală ($R_s=0,34$, $p=0,03$) și scorul emoțional ($R_s=0,47$,

$p=0,002$). Autorii studiului admit că rezultatele pot fi false din cauza metodologiei, dar totuși aceste rezultate reprezintă niște repere de plecare pentru viitoarele studii. În cadrul actualului studiu s-au obținut corelații pozitive la pacienții cu RSCP dintre IL-6 și scorul SNOT-22, care conține domenii rinologice, extrarinologice, generale și emoționale.

RSC este una din cele mai frecvente cauze de tulburări olfactive, dar patogenia acestor disfuncții nu a fost elucidată pe deplin. Studiile precedente au găsit corelație dintre citokinele / chemokinele inflamatorii ale fantei olfactive și olfacție în RSC. Zachary M Soler și coaut. [237] au evaluat asocierea dintre proteinele inflamatorii ale mucusului fantei olfactive și olfacția. S-a identificat corelație dintre C-C motif ligand 2 (CCL2), IL-5, IL-6, IL-13, IL-10, IL-9, TNF- α , CCL5, CCL11 și olfacția la pacienții cu RSCP. De asemenea, la pacienții cu RSCP s-a depistat corelarea dintre IL-6, IL-10, VEGF, IgE și opacifierea la CT a fantei olfactive. Deci, s-a relatat că mai multe proteine ale mucusului fantei olfactive corelează cu funcția olfactivă și opacifierea CT a fantei olfactive. Profilul citokinic în RSCP se deosebește față de cel din RSC fără PN, aceasta sugerând despre diferite mecanisme patogenetice, care mai necesită investigații.

În cadrul actualului studiu s-a determinat că IL-6 corelează pozitiv cu tulburările de miros, cu toate ca aceasta nu a fost colectată din mucusul fantei olfactive. S-a determinat că IL-1 β , de asemenea, corelează cu tulburările de miros, de aici rezultând că fanta olfactivă e afectată de procesul patologic. S-a mai identificat că TGF- β , factor-cheie în procesul de remodelare tisulară, corelează pozitiv cu obstrucția nazală, tulburările de miros, scorul endoscopic și imagistic CT, ceea ce sugerează despre polipogeneza răspândită în fosele nazale, inclusiv și la nivel de fanta olfactive.

Cantitatea de RL în țesutul polipos corespunde cu severitatea RSCP, conform datelor lui Cheng și coaut. [129]. MDA este majorată în PN, reprezentând un semn al injuriei declanșate de RL. Conform datelor obținute în actualul studiu, citokinele proinflamatorii – IL-6 și TNF- α corelează pozitiv cu nivelul de MDA, ce induce injurie locală. Respectiv, conform datelor studiului actual, SOD corelează negativ cu TNF- α , ceea ce favorizează menținerea inflamației.

Miofibroblaștii derivați din polipii nazali sunt implicați în polipogeneză prin inducerea matricei extracelulare. SRO sunt eliberate în timpul diferențierii fibroblaștilor în miofibroblaști. Stimularea cu TGF- β conduce la creșterea producerii de SRO de către fibroblaștii derivați din polipi. În cadrul actualului studiu s-a identificat corelarea negativă dintre TGF- β și SOD, ceea ce este explicat prin creșterea MDA. De asemenea, s-a mai identificat corelarea negativă dintre TGF- β și NOt, ceea ce se explică prin polipogeneza indusă de TGF- β , cu obturarea ostiumului natural al sinusului maxilar – sursa principală de generare a NO, împiedicând astfel propagarea acestuia în fosele nazale cu difuzarea în țesuturi.

4.6 Sinteza capitoulului 4

Semnele clinice subiective – obstrucția nazală, rinoreea și tulburările de miros, corelează pozitiv cu aspectele obiective la pacienții cu RSCP. Instrumentul psihometric VAS poate fi utilizat ca metodă eficientă, rapidă și economă în evaluarea severității patologiei rinosinuzale. Prezența polipilor nazali poate accentua semnificativ simptomele subiective și caracteristicile obiective ale mucoasei sinonazale. S-a determinat că între semnele clinice subiective și markerii serici ai SO ca MAD, SOD, CAT și NO nu există asociere de corelație, deci nu pot fi folosiți ca biomarkeri pentru aprecierea severității patologiei rinosinuzale. Unicul marker seric, care a demonstrat existența corelației moderate pozitive cu SODt a fost SODs. Deci, activitatea serică mai mică a SOD determină activitate mai mică a SODt, prin urmare o diminuare a AAO locale sinonazale. SODs poate fi propusă ca un indicator al apărării sinonazale împotriva efectelor distrugătoare ale SRO.

Semnele clinice subiective corelează în următoarele moduri cu markerii SO: (1) obstrucția nazală, tulburările de miros și scorul SNOT-22 corelează pozitiv cu MDA_t; (2) obstrucția nazală, tulburările de miros și scorul SNOT-22 corelează negativ cu SOD_t; (3) scorul total SNOT-22 corelează negativ cu CAT_t; (4) obstrucția nazală și tulburările de miros corelează negativ cu NO_t; Aspectele clinice obiective corelează în următoarele moduri cu markerii SO: (1) scorul Lund-Kennedy corelează pozitiv cu MDA_t și (2) negativ cu SOD_t și (3) negativ cu NO_t.

O direcție a actualului studiu a fost de a determina asocierea dintre pattern-ul citokinic al inflamației și markerii SO prin evaluarea și a asocierii cu datele clinico-funcționale. S-au observat următoarele rezultate: IL-6, TNF- α și IL-1 β corelează pozitiv cu VAS pentru obstrucția nazală (IL-6, TNF- α), VAS pentru tulburările de miros (IL-6, IL-1 β) și scorul total SNOT-22 (IL-6, TNF- α); Deci, severitatea RSCP este determinată de pattern-ul citokinic al inflamației. TGF- β corelează pozitiv cu scorul VAS pentru obstrucția nazală și tulburările de miros, cea ce susține ipoteza implicării TGF- β în polipogeneză prin procesele de remodelare tisulară. IL-6 corelează pozitiv cu scorul endoscopic și CT, cea ce susține ideea implicării inflamației în polipogeneză. TGF- β corelează pozitiv cu scorul Lund-Kennedy și Lund-Mackay, cea ce completează ipoteza anterioară de implicare a TGF- β în formarea polipilor nazali, evaluați endoscopic și la CT. IL-6 corelează pozitiv cu MDA și negativ cu NO_t; TNF- α corelează pozitiv cu MDA și negativ cu activitatea SOD_t; TGF- β corelează negativ cu activitatea SOD și nivelul NO_t. Aceste rezultate sprijină complexitatea polipogenezei, manifestate primordial prin inflamație, care favorizează SO, manifestat prin dezechilibrul dintre oxidanți și antioxidanți, în favoarea oxidanților, ce induc injuria țesuturilor sinonazale cu menținerea inflamației și formarea de polipi, care obturează ostiumul sinusului maxilar, cea ce dereglează permeabilitatea acestuia cu blocarea propagării NO din sinusurile maxilare în cavitatea nazală.

5. CUANTIFICAREA ASPECTELOR HISTOPATOLOGICE ALE MUCOASEI RINOSINUZALE CU PATTERN-UL INFLAMATOR ȘI STRESUL OXIDATIV ÎN POLIPOZĂ NAZALĂ

5.1 Descrierea aspectului histopatologic al speci­menelor de țesut prelevate de la pacienții cu polipoză nazală

Din totalul pacienților din lotul de cazuri, examenul histopatologic al țesuturilor prelevate în timpul ESS a fost efectuat la 24 pacienți. Au fost descrise trei tipuri de polipi nazali în dependență de predominarea infiltratului celular: polipi nazali alergici, cu predominarea infiltratului eozinofilic, polipi nazali fibro-inflamatori, cu predominarea infiltratului limfocitar și polipi cu hiperplazia marcată a glandelor sero-mucoase.

Din punct de vedere histopatologic, polipii nazali au fost încadrați în polipi alergici, descriși în 11 cazuri (45,83%), polipi fibro-inflamatori, descriși în 10 cazuri (41,67%) și polipi cu hiperplazia glandelor sero-mucoase, descriși în 3 cazuri (12,50%). Reprezentarea grafică a distribuției pe cazuri a polipilor nazali este dată în graficul de tip „pie” (Figura 5.1).

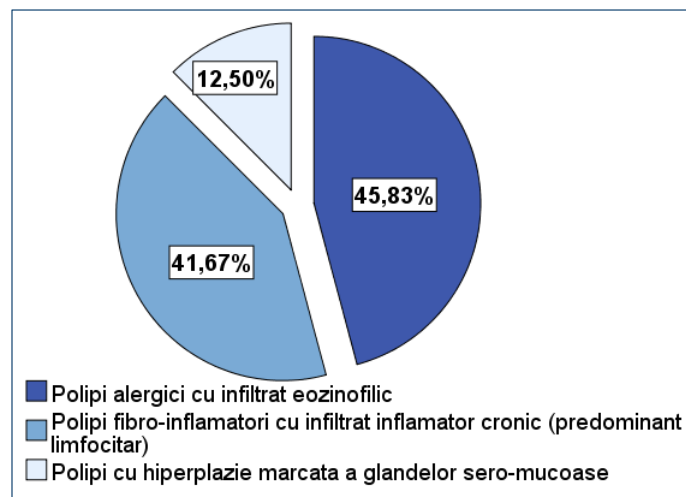


Fig. 5.1. Distribuția tipurilor de polipi nazali în dependență de infiltratul celular în RSCP

În urma studiului descriptiv s-a observat că polipii alergici și fibro-inflamatori predomină la pacienții incluși în studiu. Pentru a verifica dacă există diferențe semnificative statistic dintre tipurile de polipi nazali descriși la pacienți, s-a efectuat testul χ^2 pentru un singur eșantion. Rezultatele testului ($\chi^2=4,750$, $p=0,093$) semnifică că nu există diferență semnificativă statistic dintre tipurile de polipi, deci, putem afirma că în lotul de pacienți predomină un tip combinat de polipi nazali sau unul mixt.

5.2 Distribuirea pattern-ului inflamator în polipii nazali în dependență de aspectul lor histopatologic

Pentru cuantificarea tipului de inflamație la pacienții cu RSCP, s-au analizat citokinele proinflamatorii și antiinflamatorii în dependență de aspectul histopatologic al specimenelor de țesut sinonazal. Rezultatele analizei statistice sunt expuse în Tabelul A 5.1.

Nivelul de TNF- α în dependență de tipul histopatologic al polipilor nazali. S-a obținut următoarele concentrații medii de TNF- α în polipii nazali: în cei alergici, cu infiltrat eozinofilic - $1,00 \pm 0,106$ pg/g.prot. (95%CI 0,763-1,237), în cei fibro-inflamatori, cu infiltrat predominant limfocitar - $2,295 \pm 0,174$ pg/g.prot. (95%CI 1,900-2,689) și în cei cu hiperplazia glandelor sero-mucoase - $1,482 \pm 0,288$ pg/g.prot. (95%CI 0,243-2,721). Pentru a determina, dacă există diferențe cu semnificație statistică din punct de vedere al nivelului de TNF- α în cele trei tipuri de polipi nazali, s-a efectuat testul non-parametric Kruskal-Wallis (inițial a fost testată normalitatea distribuției datelor, constatându-se că acestea au o distribuție departe de normalitate), iar rezultatul testului ($\chi^2 = 16,252$, $p < 0,001$) ne-a permis să stabilim că există diferențe semnificative dintre cele trei tipuri de polipi nazali. Rezultatele acestei analize statistice sunt reprezentate în boxplotul mai jos (Figura 5.2).

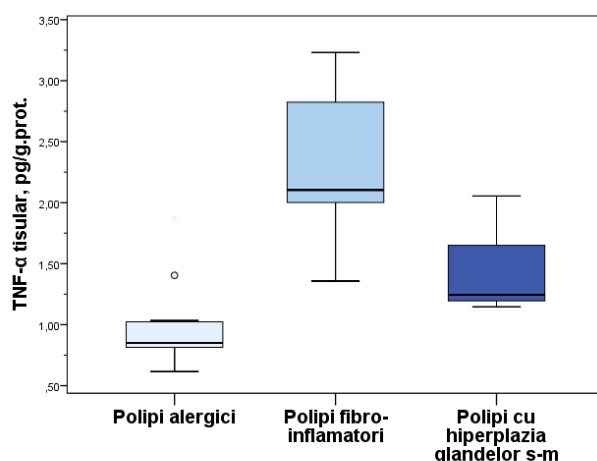


Fig. 5.2. Nivelul mediu de TNF- α în cele trei tipuri de polipi nazali

Pentru a evalua diferențele dintre cele 3 tipuri de polipi și nivelul TNF- α , s-a utilizat o procedură de testare post-hoc și deoarece datele nu au fost omogene, s-a folosit un test independent de distribuție – comparația în perechi. Acest test este util pentru a compara nivelul de TNF- α în cele trei tipuri de polipi nazali. S-au înregistrat diferențe semnificative statistic dintre polipii alergici și fibro-inflamatori ($p < 0,001$) (Tabelul A 5.2).

Nivelul de IL-6 în dependență de tipul histopatologic al polipilor nazali. S-au obținut următoarele concentrații medii de IL-6 în polipii nazali: în cei alergici, cu infiltrat eozinofilic - $92,286 \pm 2,303$ pg/ml (95%CI 87,152-97,419), în cei fibro-inflamatori, cu infiltrat predominant limfocitar - $118,704 \pm 5,035$ pg/ml (95%CI 107,315-130,093) și în cei cu hiperplazia glandelor sero-mucoase - $99,560 \pm 6,540$ pg/ml (95%CI 71,420-127,699). Pentru a determina, dacă există diferențe

cu semnificație statistică din punct de vedere al nivelului de IL-6 în cele trei tipuri de polipi nazali, s-a efectuat testul parametric ANOVA (testarea normalitatea distribuției datelor a constatat că acestea au o distribuție gaussiană), iar rezultatul testului ($F(2)=12,545$, $p<0,001$) ne-a permis să stabilim că există diferențe cu semnificație statistică dintre cele trei tipuri de polipi nazali. Rezultatele acestei analize statistice sunt reprezentate în boxplotul mai jos (Figura 5.3).

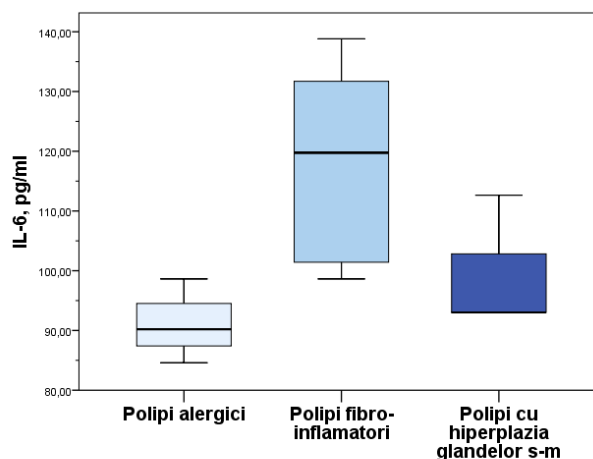


Fig. 5.3. Concentrația medie de IL-6 în cele trei tipuri de polipi nazali

Pentru a evalua diferențele dintre cele trei tipuri de polipi, raportat la nivelul de IL-6, s-a utilizat o procedură de testare post-hoc din cadrul testului ANOVA. Acest test este util pentru a compara nivelul de IL-6 în cele trei tipuri de polipi nazali. Ca rezultat, s-au înregistrat diferențe semnificative statistic dintre polipii alergici și fibro-inflamatori ($p<0,001$) (Tabelul A 5.3).

Nivelul de IL-1 β în dependență de tipul histopatologic al polipilor nazali. S-au obținut următoarele concentrații medii de IL-1 β în polipii nazali: în cei alergici, cu infiltrat eozinofilic – $0,170\pm 0,012$ pg/g.prot. (95%CI 0,144-0,196), în cei fibro-inflamatori, cu infiltrat predominant limfocitar – $0,201\pm 0,019$ pg/g.prot. (95%CI 0,157-0,244) și în cei cu hiperplazia glandelor sero-mucoase – $0,157\pm 0,029$ pg/g.prot. (95%CI 0,031-0,283). Pentru a determina, dacă există diferențe cu semnificație statistică din punct de vedere al nivelului de IL-1 β în cele trei tipuri de polipi nazali, s-a efectuat testul parametric ANOVA (testarea normalitatea distribuției datelor a constatat că acestea au o distribuție gaussiană), iar rezultatul testului ($F(2)=1,380$, $p=0,274$) ne-a permis să stabilim că nu există diferențe cu semnificație statistică dintre cele trei tipuri de polipi nazali. Ilustrarea grafică a rezultatelor acestei analize sunt reprezentate în boxplotul mai jos (Figura 5.4).

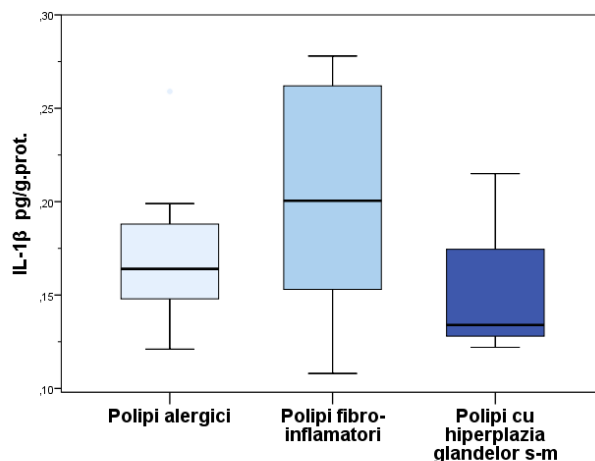


Fig. 5.4. Concentrația medie de IL-1β în cele trei tipuri de polipi nazali

Nivelul de TGF-β în dependență de tipul histopatologic al polipilor nazali. S-au obținut următoarele concentrații medii de TGF-β în polipii nazali: în cei alergici, cu infiltrat eozinofilic – $0,827 \pm 0,030$ pg/g.prot. (95%CI 0,761-0,894), în cei fibro-inflamatori, cu infiltrat predominant limfocitar – $1,082 \pm 0,077$ pg/g.prot. (95%CI 0,907-1,257) și în cei cu hiperplazia glandelor sero-mucoase – $1,010 \pm 0,056$ pg/g.prot. (95%CI 0,770-1,25). Pentru a determina dacă există diferențe cu semnificație statistică din punct de vedere al nivelului de TGF-β în cele trei tipuri de polipi nazali, s-a efectuat testul non-parametric Kruskal-Wallis (după testarea normalității distribuției datelor, care a arătat că acestea au o distribuție departe de normalitate), iar rezultatul testului ($\chi^2 = 9,162$, $p = 0,01$) ne-a permis să stabilim că există diferențe semnificative dintre cele trei tipuri de polipi nazali. Ilustrarea grafică a rezultatelor acestei analize statistice sunt reprezentate în boxplotul mai jos (Figura 5.5).

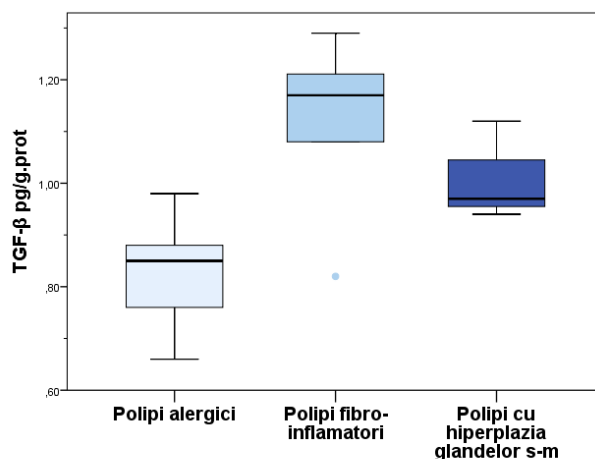


Fig. 5.5. Concentrația medie de TGF-β în cele trei tipuri de polipi nazali

Pentru a analiza diferențele dintre cele trei tipuri de polipi și nivelul TGF-β, s-a utilizat o procedură de testare post-hoc și deoarece datele nu au fost omogene, s-a folosit un test independent

de distribuție – comparația în perechi. S-au înregistrat diferențe semnificative statistic dintre polipii alergici și cei fibro-inflamatori ($p=0,003$) (Tabelul A 5.4).

Nivelul de IL-10 în dependență de tipul histopatologic al polipilor nazali. S-au obținut următoarele concentrații medii de IL-10 în polipii nazali: în cei alergici, cu infiltrat eozinofilic – $1,021 \pm 0,163$ pg/g.prot. (95%_{CI} 0,659-1,384), în cei fibro-inflamatori, cu infiltrat predominant limfocitar – $1,75 \pm 0,217$ pg/g.prot. (95%_{CI} 1,259-2,241) și în cei cu hiperplazia glandelor sero-mucoase – $2,308 \pm 0,523$ pg/g.prot. (95%_{CI} 0,056-4,561). Pentru a determina, dacă există diferențe cu semnificație statistică din punct de vedere al nivelului de IL-10 în cele trei tipuri de polipi nazali, s-a efectuat testul non-parametric Kruskal-Wallis (testarea normalității distribuției datelor a arătat că acestea au o distribuție departe de normalitate), iar rezultatul testului ($\chi^2 = 11,198$, $p=0,004$) ne-a permis să stabilim că există diferențe semnificative dintre cele trei tipuri de polipi nazali. Ilustrarea grafică a rezultatelor acestei analize statistice este reprezentată în boxplotul din Figura 5.6.

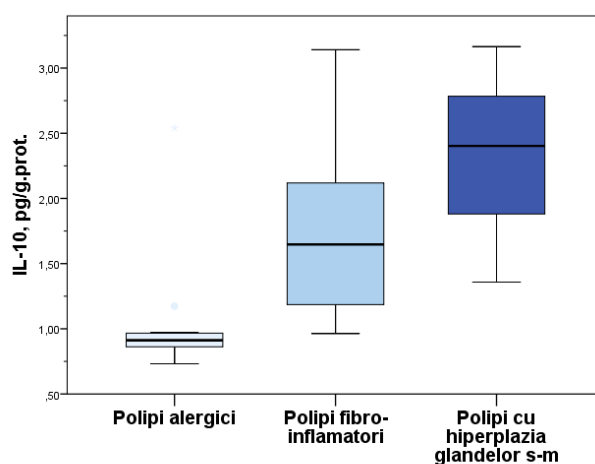


Fig. 5.6. Concentrația medie de IL-10 în cele trei tipuri de polipi nazali

Pentru a analiza diferențele dintre cele trei tipuri de polipi și nivelul IL-10, s-a utilizat o procedură de testare post-hoc și deoarece datele nu au fost omogene, s-a folosit un test independent de distribuție – comparația în perechi. S-au înregistrat diferențe semnificative statistic dintre polipii alergici și cei fibro-inflamatori ($p=0,005$) și între polipii alergici și cei cu hiperplazie marcată a glandelor sero-mucoase ($p=0,009$) (Tabelul A 5.5).

5.3 Determinarea markerilor stresului oxidativ în polipii nazali în dependență de aspectul lor histopatologic

Markerii SO au fost determinați în ambele loturi de studiu, constatându-se că oxidanții au concentrații mai mari și antioxidanții concentrații mai mici în lotul de cazuri. Un următor obiectiv al prezentului studiu a fost de a compara în dependență de aspectul histopatologic distribuția

markerilor SO în cele trei tipuri de polipi nazali, descriși la examenul histopatologic. Rezultatele sumare ale analizei statistice sunt redată în Tabelul A 5.6.

Nivelul de MDA în dependență de tipul histopatologic al polipilor nazali. S-au obținut următoarele concentrații medii de MDA în polipii nazali: în cei alergici, cu infiltrat eozinofilic – $1241,44 \pm 68,02 \mu\text{M/g.prot.}$ ($95\%_{\text{CI}} 1089,87-1393,00$), în cei fibro-inflamatori, cu infiltrat predominant limfocitar – $1559,98 \pm 136,35 \mu\text{M/g.prot.}$ ($95\%_{\text{CI}} 1251,53-1868,43$) și în cei cu hiperplazia glandelor sero-mucoase – $1592,13 \pm 0,029 \mu\text{M/g.prot.}$ ($95\%_{\text{CI}} 532,41-2651,85$). Pentru a determina dacă există diferențe cu semnificație statistică din punct de vedere al nivelului de MDA în cele trei tipuri de polipi nazali, s-a efectuat testul parametric ANOVA (testarea normalității distribuției datelor a constatat că acestea au o distribuție gaussiană), iar rezultatul testului ($F(2)=2,621$, $p=0,096$) ne-a permis să stabilim că nu există diferențe cu semnificație statistică dintre cele trei tipuri de polipi nazali. Ilustrarea grafică a rezultatelor acestei analize sunt reprezentate în boxplotul mai jos (Figura 5.7).

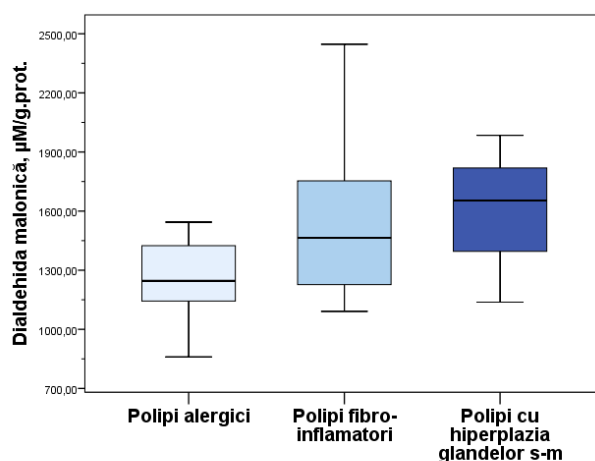


Fig. 5.7. Concentrația medie de MDA în cele trei tipuri de polipi nazali

Nivelul de AOPP în dependență de tipul histopatologic al polipilor nazali. S-au obținut următoarele concentrații medii de AOPP în polipii nazali: în cei alergici, cu infiltrat eozinofilic – $630,95 \pm 75,33 \mu\text{M/g.prot.}$ ($95\%_{\text{CI}} 463,10-798,79$), în cei fibro-inflamatori, cu infiltrat predominant limfocitar – $529,50 \pm 98,55 \mu\text{M/g.prot.}$ ($95\%_{\text{CI}} 306,57-752,44$) și în cei cu hiperplazia glandelor sero-mucoase – $791,41 \pm 69,37 \mu\text{M/g.prot.}$ ($95\%_{\text{CI}} 492,92-1089,90$). Pentru a determina, dacă există diferențe cu semnificație statistică din punct de vedere al nivelului de AOPP în cele trei tipuri de polipi nazali, s-a efectuat testul parametric ANOVA (testarea normalității distribuției datelor a constatat că acestea au o distribuție gaussiană), iar rezultatul testului ($F(2)=1,157$, $p=0,334$) ne-a permis să stabilim că nu există diferențe cu semnificație statistică dintre cele trei

tipuri de polipi nazali. Reprezentarea grafică a rezultatelor acestei analize este redată în boxplotul din Figura 5.8.

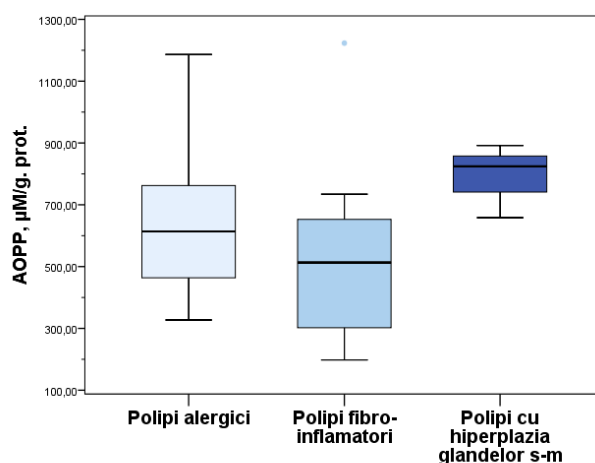


Fig. 5.8. Concentrația medie de AOPP în cele trei tipuri de polipi nazali

AAOT în dependență de tipul histopatologic al polipilor nazali. În urma evaluării s-au obținut următoarele concentrații medii a AAOT în polipii nazali: în cei alergici, cu infiltrat eozinofilic – 22,95±2,54 µM/g.prot. (95%CI 17,30-28,60), în cei fibro-inflamatori, cu infiltrat predominant limfocitar – 23,18±2,85 µM/g.prot. (95%CI 4,26-7,002) și în cei cu hiperplazia glandelor sero-mucoase – 25,88±3,48 µM/g.prot. (95%CI 10,90-40,85). Pentru a determina, dacă există diferențe cu semnificație statistică din punct de vedere al AAOT în cele trei tipuri de polipi nazali, s-a efectuat testul parametric ANOVA (au fost relevate date cu distribuție gaussiană), iar rezultatul testului ($F(2)=0,146$, $p=0,865$) ne-a permis să stabilim că nu există diferențe cu semnificație statistică dintre cele trei tipuri de polipi nazali. Reprezentarea grafică a rezultatelor statistice este redată în boxplotul mai jos (Figura 5.9).

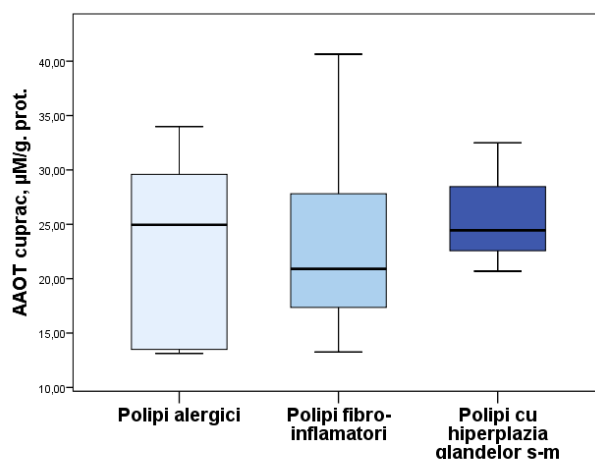


Fig. 5.9. Concentrația medie a AAOT în cele trei tipuri de polipi nazali

Activitatea SOD în dependență de tipul histopatologic al polipilor nazali. S-a obținut următoarea activitate a SOD în polipii nazali: în cei alergici, cu infiltrat eozinofilic – 6,87±0,75

$\mu\text{M/g.prot.}$ (95%_{CI} 5,20-8,54), în cei fibro-inflamatori, cu infiltrat predominant limfocitar – $5,63\pm 0,61 \mu\text{M/g.prot.}$ (95%_{CI} 4,26-7,002) și în cei cu hiperplazia glandelor sero-mucoase – $6,00\pm 0,45 \mu\text{M/g.prot.}$ (95%_{CI} 4,06-7,94). Pentru a determina dacă există diferențe cu semnificație statistică din punct de vedere al activității SOD în cele trei tipuri de polipi nazali, s-a efectuat testul parametric ANOVA (testarea normalității distribuției datelor a constatat că acestea au o distribuție gaussiană), iar rezultatul testului ($F(2)=0,907$, $p=0,419$) ne-a permis să stabilim că nu există diferențe cu semnificație statistică dintre cele trei tipuri de polipi nazali. Ilustrarea grafică a rezultatelor acestei analize sunt reprezentate în boxplotul de mai jos (Figura 5.10).

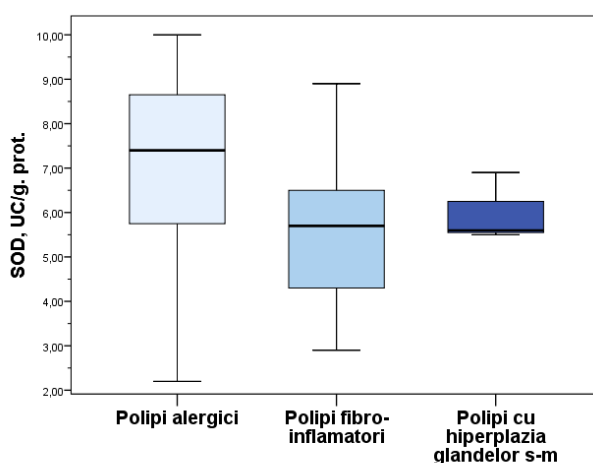


Fig. 5.10. Activitatea SOD în cele trei tipuri de polipi nazali

5.4 Relevanța rezultatelor obținute

Unul din obiectivele studiului doctoral a fost de a cuantifica pattern-ul inflamator al pacienților cu RSCP și markerii SO cu polipii nazali, categorisiți din punct de vedere histopatologic. Ca și rezultate ale acestui obiectiv s-au obținut următoarele: (1) nu s-a identificat diferență semnificativă dintre ponderea polipurilor alergici și fibro-inflamatori în lotul de pacienți; (2) s-au identificat diferențe semnificative statistic la evaluarea citokinelor proinflamatorii TNF- α , IL-6 și citokinelor antiinflamatorii IL-10, TGF- β ; (3) nivelul citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii s-a dovedit a fi mai mare la pacienții cu polipi tip fibro-inflamator; nivelul citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii s-a dovedit a fi mai mic la pacienții cu polipi de tip alergic, comparativ cu pacienții cu polipi de tip fibro-inflamator; (4) Nivelul oxidanților și activitatea antioxidanților nu a prezentat diferențe semnificative statistic în dependență de tipul polipurilor nazali.

În stadiul actual al documentării în problema etiopatogeniei RSCP, descris în capitolul 1 al actualei teze, se stipulează că la pacienții din zonele geografice vestice și SUA predomină polipii nazali de tip alergic, adică RSCP eozinofilică și la pacienții din zonele estice și Asia predomină polipii fibro-inflamatori, adică RSCP non-eozinofilică. Conform ghidului actual de rinosinuzită

cronică din anul 2020 a Societății Chineze de Alergie și Otorinolaringologie – Chirurgie Cap și Gât (Chinese Society of Allergy and Chinese Society of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery), RSCP în țările vestice este predominant eozinofilică și în țările asiatice, inclusiv China, Coreea, Japonia, Malaysia se atestă un procent semnificativ de RSCP non-eozinofilică. Se atestă că numărul de neutrofile rămâne mic în RSCP eozinofilică, comparativ cu cea non-eozinofilică și RSC fără PN. Factorii genetici sau interacțiunea dintre factorii genetici și mediu pot juca rol în infiltrarea eozinofilică. Se evidențiază o eozinofilie redusă la pacienții asiatici cu RSCP din a doua generație, comparativ cu cei caucazieni. O remarcă importantă este că pattern-ul inflamator evoluează continuu în timp. Prevalența RSCP eozinofilice în țările asiatice, inclusiv Thailanda, Coreea și China, a crescut remarcabil în ultimii 10-20 ani, aceasta indicând că factorii de mediu sunt implicați în patogenia RSCP [82].

Aproximativ 70-80% din cazurile de RSCP sunt cele de tip eozinofilic în țările vestice, pe când în țările estice RSCP eozinofilică constituie 30-40% [86]. În contradicție cu rezultatele studiilor altor autori, în lotul de pacienți cu RSCP nu s-au identificat diferențe semnificative dintre ponderea polipilor alergici (45,83%) și cei de tip fibro-inflamatori (41,67%). Într-un studiu realizat în România (2014), legat de actualitățile clinice, histologice și imunohistochimice ale RSC, se descrie, de asemenea, o neconcordanță cu datele din literatura de specialitate cu referire la distribuția tipurilor de polipi nazali. Conform acestui studiu, polipii alergici au fost descriși în 55,6% cazuri, cei fibro-inflamatori în 36,8% cazuri și cei cu hiperplazia marată a glandelor sero-mucoase în 7,6% cazuri [238].

Din rezultatele actualului studiu putem concluda că în lotul de pacienți cu RSCP predomină polipi nazali atât eozinofilici, cât și fibro-inflamatori în proporții aproximativ egale, ceea ce ne face să atribuim lotul general de RSCP la categoria de RSCP cu prezența de polipi micști.

Nivelul citokinelor proinflamatorii în lotul de cazuri, conform rezultatelor actualului studiu, au fost mai mari, comparativ cu lotul de control. Conform tipului de polipi nazali, nivelul de citokine proinflamatorii s-a dovedit a fi semnificativ diferit. La pacienții cu polipi fibro-inflamatori s-a constatat un nivel semnificativ mai mare de TNF- α , IL-6 și respectiv la pacienții cu polipi alergici s-a constatat un nivel semnificativ mai mic de aceste citokine. Ce ține de IL-1 β , nivelul acesteia s-a dovedit a fi, de asemenea, mai mare la pacienții cu polipi fibro-inflamatori și mai mic la pacienții cu polipi alergici, dar nesemnificativ statistic. Analiza nivelului de citokine antiinflamatorii la pacienții incluși în studiu a relevat un nivel mai mare al acestora în lotul de cazuri. Conform tipului de polipi nazali, nivelul de citokine antiinflamatorii – TGF- β și IL-10, s-a dovedit a fi semnificativ diferit, fiind mai mare la pacienții care prezentau polipi fibro-inflamatori și cu hiperplazie marcată a glandelor sero-mucoase și mai mic la pacienții cu polipi alergici.

Conform acestor rezultate, putem categorisi polipii nazali la pacienții incluși în studiu după pattern-ul inflamator în polipi la care predomină inflamația de tip 1 – polipii fibro-inflamatori și în polipi la care predomină inflamația de tip 2 – polipii alergici. Această asumție prezintă interes din considerentul tratamentului RSCP. Eozinofilia tisulară este unul din cele mai importante semne ce ține de recurența RSCP și comorbidități. Este estimat că RSC eozinofilică răspunde mai bine la tratamentul cu GCS vs cea non-eozinofilică, conform datelor lui Weiping Wen și coaut. [86, 239]. După tratamentul cu GCS, pacienții cu endotip non-neutrofilic prezintă o reducere considerabilă a scorului ce denotă dimensiunea polipilor nazali bilateral, a scorului congestiei nazale, a scorului total de simptome nazale și a rezistenței nazale, comparativ cu pacienții cu endotipul neutrofilic [239]. RSC non-eozinofilică pare să răspundă mai bine la tratamentul chirurgical vs cea eozinofilică, în special la persoanele în etate [86].

Inițial în cadrul actualului studiu a fost demonstrat că homeostazia redox este dereglată în lotul pacienților cu RSCP, comparativ cu cei de control. Evaluând în continuare SO prin cuantificarea oxidanților – MDA, AOPP și antioxidanților – SOD, AAOT în polipii nazali categorisiți histopatologic, nu au fost identificate diferențe semnificative statistic dintre tipurile de polipi nazali în toate categoriile. Prin urmare, conform rezultatelor prezentului studiu, homeostazia redox este dereglată la toți pacienții cu PN, indiferent de infiltratul celular și predominarea unui anumit tip de inflamație.

Conform datelor unui studiu, realizat de Y.-K. Cheng și coaut. [10], care a avut scop de a corela tipul de țesut și RL tisulari, s-a determinat că nivelul crescut de RL tisulari a corelat pozitiv cu abundența celulelor inflamatorii și într-o măsură mai mare cu infiltrația eozinofilică și a corelat negativ cu abundența fibrozei. RL tisulari nu au corelat cu severitatea edemului. Datele obținute de autori au fost în contradicție cu rezultatele obținute de Pasto și coaut., care au evidențiat că RL tisulari corelează semnificativ cu abundența eozinofilelor și cu fibroza, dar nu și cu abundența celulelor inflamatorii. Se cunoaște că eozinofilele produc o cantitate mai mare de anion superoxid decât neutrofilele. În orice caz este plauzibil ca celulele inflamatorii, inclusiv neutrofilele și eozinofilele, să fie atribuite SO. În inflamația eozinofilică, precum și cea non-eozinofilică, atestată în polipii antro-coanali, fibroza chistică, diskinezia ciliară primară se remarcă o rată mare de recurență. Prin urmare, ambele mecanisme de inflamație – eozinofilic și non-eozinofilic, par a fi importante în patogenia RSCP [10].

5.5 Sinteza capitolului 5

O altă direcție de cercetare a actualei teze a constatat în cuantificarea aspectului histopatologic cu pattern-ul inflamator și SO. Deci, la pacienții din lotul de cazuri s-a identificat o

prezență rară a polipilor de tip alergic, cea ce reprezintă un fenomen atipic și contrazice studiile realizate de alți cercetători din arealul vestic, care susțin ideea predominării infiltratului eozinofilic, indiferent de statutul atopice al pacientului. A fost identificat aleator un studiu realizat în România [238], în care rezultatele par să fie asemănătoare cu cele obținute în cadrul actualului studiu. La pacienții cu RSCP incluși în studiu s-au identificat atât polipi de tip alergic, cât și de tip fibro-inflamator în proporții mari, aproximativ comparabile (45,83% vs 41,67%). Pentru a stabili cauza acestor discordanțe mai sunt necesare studii ulterioare, orientate în această direcție. Ponderea polipilor cu hiperplazie marcată a glandelor sero-mucoase corespunde cu datele studiilor identificate în literatura de specialitate.

În urma evaluării imunoexpresiei țesutului polipos în dependență de tipul histopatologic al polipilor nazali s-au determinat diferențe semnificative statistic pentru TNF- α , IL-6 și pentru IL-10, TGF- β . Evaluarea post-hoc a stabilit prezența diferențelor semnificative dintre polipii alergici și fibro-inflamatori, raportat la nivelul de IL-6, TNF- α , IL-10, TGF- β , acestea fiind mai scăzute în țesutul polipos de tip alergic, comparativ cu țesutul polipos de tip fibro-inflamator. Această descoperire ne-a permis să atribuim tipului de polipi nazali un model specific de inflamație: pentru polipii fibro-inflamatori – inflamația de tip 1 și pentru polipii alergici – inflamația de tip 2, cea ce prezintă importanță în tratamentul și supravegherea pacienților cu RSCP.

În urma estimării statutului redox al țesutului polipos prin cuantificarea markerilor oxidanți și antioxidanți în dependență de aspectul histopatologic al polipilor nazali s-a constatat că nu există diferențe semnificative statistic dintre tipul de polipi nazali și nivelul markerilor pro-oxidanți și activitatea antioxidantă, cu toate că în rezultatul evaluării SO la pacienții incluși în studiu, descrise în capitolul 3 al tezei, se atestă că la pacienții din lotul de cazuri nivelul de oxidanți este mai mare și activitatea antioxidanților este mai mică, comparativ cu lotul de control. Aceste descoperiri ne permit să evidențiem că SO este prezent în țesutul polipos nazal, indiferent de aspectul histopatologic al acestora.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale

1. S-au determinat diferențe semnificative dintre loturile de studiu al nivelului seric și tisular al oxidanților (MDA, AOPP), care s-au dovedit a fi mai mari în lotul de cazuri ($p < 0,001$) și activitatea antioxidantilor (AAOT, SOD, CAT, GSH, GPx, GST), care s-a dovedit a fi mai mare în lotul de control ($p < 0,001$), aceasta sugerând despre existența dezechilibrului dintre oxidanți/antioxidanți, în favoarea oxidanților în RSCP. Oxidanții majorați reprezintă factor de risc pentru RSCP (OR=26,979, $p < 0,001$), pe când antioxidanții - factor de protecție (OR=0,094, $p < 0,001$). Nu s-au identificat diferențe semnificative dintre loturi la evaluarea DNO serici ($p > 0,05$). Deci, evaluarea lor nu aduce plusvaloare managementului PN. S-a identificat o scădere paradoxală a DNO tisulari ($p < 0,001$) în RSCP, aceasta sugerând despre dereglarea permeabilității ostimului sinusului maxilar de către polipii nazali. În lotul de cazuri s-a determinat o producere semnificativă a IL-6 ($p = 0,004$), TNF- α și IL-1 β ($p < 0,001$), aceasta sugerând despre inflamația neutrofilică, precum și o producere semnificativă a IL-10 și TGF- β 1 ($p < 0,001$), interpretată ca răspuns compensator la nivelul ridicat de citokine proinflamatorii. Nivelul crescut al citokinelor tip Th2 (IL-6, IL-10), tip Th1 (TNF- α , IL-1 β) și Treg (TGF- β 1) sugerează despre dezechilibrul limfocitelor Th1/Th2/Treg, manifestat prin răspuns imun eterogen.

2. Semnele clinice subiective (obstrucția nazală, rinoreea, tulburările de miros), apreciate prin scorul VAS, corelează pozitiv cu aspectele obiective (scorul Lund-Kennedy și Lund-Mackay) ($p < 0,05$) în RSCP. S-a determinat că între semnele clinice subiective și markerii serici MAD, NO, SOD, CAT nu există asociere de corelație (r - neglijabil, $p > 0,05$), deci aceștea nu pot fi folosiți pentru aprecierea severității RSCP. Între SODs și SODt s-a determinat o corelație moderată pozitivă ($p = 0,032$). Deci, SODs poate fi propusă ca indicator al apărării locale împotriva SRO. Obstrucția nazală, tulburările de miros și scorul SNOT-22 corelează pozitiv cu MDA_t ($p = 0,041$; $p = 0,006$; $p = 0,001$) și negativ cu SOD_t ($p = 0,018$; $p = 0,007$; $p = 0,002$). Obstrucția nazală și tulburările de miros corelează negativ cu NO_t ($p = 0,011$; $p < 0,001$). Scorul Lund-Kennedy corelează negativ cu activitatea SOD_t ($p = 0,027$) și NO_t ($p < 0,001$). Deci, valorile mai mari ale oxidanților și mai mici ale activității antioxidantilor pot determina severitatea RSCP. S-a identificat că nivelul citokinelor proinflamatorii corelează pozitiv cu obstrucția nazală (IL-6, TNF- α), tulburările de miros (IL-6, IL-1 β) și scorul SNOT-22 (IL-6, TNF- α) ($p < 0,05$ pentru toate); Prin urmare, severitatea RSCP este determinată de pattern-ul citokinic al inflamației. Nivelul TGF- β corelează pozitiv cu obstrucția nazală și tulburările de miros ($p < 0,05$), cea ce susține ipoteza implicării TGF- β în polipogeneză prin remodelarea tisulară. Nivelul IL-6 și TGF- β corelează

pozitiv cu scorul Lund-Kennedy și Lund-Mackay ($p < 0,05$), cea ce susține ideea implicării inflamației în procesul de polipogeneză sinonazală.

3. În studiul dat s-a identificat că nivelul IL-6 corelează pozitiv cu nivelul MDA_t ($p < 0,001$) și negativ cu nivelul NO_t ($p = 0,026$); TNF- α corelează pozitiv cu nivelul MDA_t ($p = 0,022$) și negativ cu activitatea SOD_t ($p = 0,047$). Aceste rezultate sprijină complexitatea polipogenezei, manifestate primordial prin inflamație, care favorizează SO. Nivelul TGF- β corelează negativ cu activitatea SOD ($p = 0,004$) și nivelul NO_t ($p = 0,002$). Aceste rezultate susțin ideea că obturarea ostiului sinusului maxilar de către țesutul polipos și mucoasa modificată, dereglează permeabilitatea acestuia cu blocarea propagării NO din sinusurile maxilare în cavitatea nazală.

4. În urma examenului histopatologic s-au identificat polipi de tip alergic în 45,83% cazuri și de tip fibro-inflamator în 41,67% cazuri. În urma evaluării imunoexpresiei țesutului polipos în dependență de tipul histopatologic al polipilor nazali, s-au determinat diferențe semnificative statistic pentru TNF- α , IL-6, IL-10, TGF- β ($p < 0,05$). S-au identificat diferențe semnificative dintre polipii alergici și fibro-inflamatori, raportat la nivelul de IL-6, TNF- α , IL-10, TGF- β , acestea fiind mai scăzute în țesutul polipos de tip alergic, comparativ cu țesutul polipos de tip fibro-inflamator ($p < 0,05$). Această descoperire ne-a permis să atribuim tipului de polipi nazali un model specific de inflamație: pentru polipii fibro-inflamatori – inflamația de tip 1 și pentru polipii alergici – inflamația de tip 2, cea ce prezintă interes în tratamentul și supravegherea pacienților cu RSCP. S-a constatat că nu există diferențe semnificative dintre tipul de polipi nazali și nivelul markerilor SO ($p > 0,05$). Aceste descoperi ne permit să afirmăm că SO este prezent în țesutul polipos nazal, indiferent de aspectul histopatologic.

5. Problema științifică soluționată în teză s-a rezumat la demonstrarea impactului SO în patogenia RSCP. Din punct de vedere practic, o astfel de constatare ar putea pune accentul pe optimizarea tratamentului pacienților cu RSCP prin includerea remediilor antioxidante ca și adjuvanți pentru prevenirea efectelor de injurie ale RL, pe lângă tratamentul principal, selectat în baza constatării endotipului RSCP – eozinofilic sau non-eozinofilic; Căile biologice complexe ale reacțiilor redox și metabolismului NO, precum și ale homeostaziei imune în căile respiratorii superioare, în special cele implicate în patogenia RSCP, mai necesită investigații suplimentare.

Recomandări practice

1. Pentru un management mai bun al pacientului cu patologie cronică rinosinuzală, în special al pacientului cu RSCP, este utilă implementarea de către medici practicieni otorinolaringologi, dar și medici de familie a instrumentului psihometric VAS – scala vizual analogă, pentru elucidarea severității simptomatologiei pacienților.
2. Este utilă implementarea de către medici practicieni otorinolaringologi a chestionarului „SNOT-22” (Sino-Nasal-Outcome-Test-22) pentru aprecierea calității vieții pacienților cu patologie cronică rinosinuzală, pentru aprecierea eficacității și evoluției tratamentului, acesta aplicându-se pre- și post-tratament.
3. Se încurajează aplicarea pe o scară mai largă de către medicii practicieni otorinolaringologi a categorisirii polipilor nazali după scorul endoscopic Lund-Kennedy și scorul imagistic Lund-Mackay pentru optimizarea managementului și tratamentului pacienților cu RSC, inclusiv cu PN.
4. Măsurarea de NO nazal, care reflectă concentrația de NO tisular, poate fi recomandată în practica medicului practician otorinolaringolog pentru monitorizarea non-invazivă a pacienților cu RSCP eozinofilică și non-eozinofilică, precum și a pacienților cu RSCP, care prezintă comorbidități, cum ar fi astmul bronșic, rinita alergică, pentru aprecierea permeabilității ostiumului sinusului maxilar.
5. Aprecierea activității SOD serice, care corelează pozitiv cu activitatea tisulară a SOD, poate fi recomandată în practica medicului practician otorinolaringolog pentru aprecierea gradului de apărare antioxidant de la nivelul tisular sinonazal, astfel ajustând tratamentul adjuvant cu remedii antioxidante.
6. Se recomandă efectuarea obligatorie a examenului histopatologic al țesuturilor polipoase de ablație chirurgicală, obținute în timpul ESS, pentru aprecierea tipului de polipi nazali și orientarea ulterioară în tratamentul postoperator al pacientului cu RSCP. Ideal ar fi efectuarea imunohistochemiei țesuturilor de ablație chirurgicală pentru aprecierea endotipului RSCP, dar metoda este una costisitoare și neasigurată de Compania Națională de Asigurări în Medicină.
7. Se recomandă de a include remedii antioxidante în tratamentul pacientului cu patologie rinosinuzală cronică, inclusiv RSCP eozinofilică și non-eozinofilică, pentru sporirea rezistenței locale antioxidante a țesuturilor rinosinuzale, dar și pentru prevenirea recurențelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Lund V, Cohen N, Desrosiers M, Jones N, Wang D. *Epos 3* 2007;2007.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020*. *Rhinology* 2020;58:1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
3. Newton JR, Ah-See KW. *A review of nasal polyposis*. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008;4:507–12. <https://doi.org/10.3329/bjo.v14i2.3285>.
4. Pearlman AN, Chandra RK, Conley DB, Kern RC. *Epidemiology of nasal polyps*. In: Önerci TM, Ferguson BJ, editors. *Nasal Polyposis Pathog. Med. Surg. Treat.*, Springer; 2010, p. 9–15. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11412-0_2.
5. **Istratenco A**. *Oxidative stress-related pathophysiology in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: research challenges*. *Romanian Journal of Rhinology* 2019;9:71–7. <https://doi.org/10.2478/rjr-2019-0008>.
6. Wagenmann M, Scheckenbach K, Chaker AM. *Endotypes in Chronic Rhinosinusitis: Biomarkers Based on a Mechanistic Insight for Targeted Treatment?*. *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties* 2017;79:78–84. <https://doi.org/10.1159/000455721>.
7. **Istratenco A**. *Correlation between nitric oxide levels and clinical features in patients with nasal polyposis*. *Moldovan Medical Journal* 2020;63:51–7. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3958563>.
8. Cekin E, Ipcioglu OM, Erkul BE, Kapucu B, Ozcan O, Cincik H, et al. *The association of oxidative stress and nasal polyposis*. *The Journal of International Medical Research* 2009;37:325–30.
9. Sagit M, Erdamar H, Saka C, Yalcin S, Akin I. *Effect of antioxidants on the clinical outcome of patients with nasal polyposis*. *The Journal of Laryngology & Otology* 2011;125:811–5. <https://doi.org/10.1017/S0022215111001149>.
10. Cheng YK, Tsai MH, Lin CD, Hwang GY, Hang LW, Tseng GC, et al. *Oxidative stress in nonallergic nasal polyps associated with bronchial hyperresponsiveness*. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006;61:1290–8. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01228.x>.
11. **Istratenco A**. *Rolul stresului oxidativ în rinosinuzita cronică polipoasă: perspective noi ale paradigmei vechi*. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei* 2017;2:36–43.
12. Bengtsson C, Lindberg E, Jonsson L, Holmström M, Sundbom F, Hedner J, et al. *Chronic rhinosinusitis impairs sleep quality: Results of the GA2LEN study*. *Sleep* 2017;40. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw021>.
13. Mahdavinia M, Schleimer RP, Keshavarzian A. *Sleep disruption in chronic rhinosinusitis*. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2017;15:457–65. <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1294063>.
14. Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, Martinson M. *Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study*. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2011;144:440–5. <https://doi.org/10.1177/0194599810391852>.
15. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. *Clinical practice guideline (update): adult sinusitis*. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2015;152:S1–39. <https://doi.org/10.1177/0194599815572097>.
16. Orlandi R, Hopkins C, Philpott C, Rosenfeld RM. *Cochrane Corner: Extracts from The Cochrane Library*. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2017;156:397–402. <https://doi.org/10.1177/0194599816680605>.

17. Lopez-Chacon M, Mullol J, Pujols L. *Clinical and biological markers of difficult-to-treat severe chronic rhinosinusitis*. Current Allergy and Asthma Reports 2015;15:19. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0520-6>.
18. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. *Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis*. Otolaryngology -- Head and Neck Surgery 2015;152:S1–39. <https://doi.org/10.1177/0194599815572097>.
19. Kirtsreesakul V. *Update on nasal polyps: Etiopathogenesis*. Journal of the Medical Association of Thailand 2005;88:1966–72.
20. **Istratenco A**. *Does oxidative stress involve in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps?* Med. Rev. „Young Dr. Azerbaijan”. VIII Annu. Int. Sci. Conf. „Medicine Press. Quest. Baku, Azerbaijan. ISSN 978-9952-8279-6-4., Baku, Azerbaijan: 2019, p. 89–90.
21. Veyseller B, Aksoy F, Ertaş B, Keskin M, Özturan O, Yildirim YS, et al. *A new oxidative stress marker in patients with nasal polyposis: Advanced oxidation protein products (AOPP)*. B-ENT 2010;6:105–9.
22. Bozkus F, San I, Ulas T, Iynen I, Yesilova Y, Guler Y, et al. *Evaluation of total oxidative stress parameters in patients with nasal polyps*. Acta Otorhinolaryngologica Italica : Organo Ufficiale Della Società Italiana Di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale 2013;33:248–53.
23. **Istratenco A**, Cabac V, Vişnevschi A. *Rinosinuzita cronică polipoasă și stresul oxidativ: considerații patogenice*. Congr. Național Otorinolaringol. și Chir. Cervico-Facială, Băile Felix, 19-22 Octombrie, 2016, p. 60.
24. **Istratenco A**, Cabac V, Polovei V. *The role of oxidative stress in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a new perspective of an old paradigm*. 42nd Conv. Soc. ORL Lat. 4th Congr. Rom. Rhinol. Soc. Abstr. B., 2017, p. 31.
25. **Istratenco A**. *Rinosinuzita cronică polipoasă și stresul oxidativ*. Culeg. rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor Cercet. Conferința științifico-practică consacrată zilelor USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2016, p. 78.
26. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, et al. *Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress*. Antioxidants & Redox Signaling 2015;23:1144–70. <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6317>.
27. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. *Oxidative stress and antioxidant defense*. World Allergy Organization Journal 2012;5:9–19. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>.
28. Serrano C, Valero A, Picado C. *Nasal nitric oxide*. Archivos de Bronconeumologia 2004;40:222–30. <https://doi.org/10.1157/13060347>.
29. Tamashiro E, Banks CA, Cohen NA. *New Areas for Investigation: Nitric Oxide*. In: Önerci TM, Ferguson BJ, editors. Nasal Polyposis Pathog. Med. Surg. Treat., Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010, p. 175–83. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11412-0_20.
30. Lee JM, Mcknight CL, Aves T, Yip J, Grewal AS, Gupta S. *Nasal nitric oxide as a marker of sinus mucosal health in patients with nasal polyposis*. International Forum of Allergy and Rhinology 2015;5:894–9. <https://doi.org/10.1002/alr.21598>.
31. Liu C, Zheng M, He F, Wang X, Zhang L. *Role of exhaled nasal nitric oxide in distinguishing between chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps*. American Journal of Rhinology and Allergy 2017;31:389–94. <https://doi.org/10.2500/ajra.2017.31.4480>.
32. Lee JM, McKnight CL, Aves T, Yip J, Grewal AS, Gupta S. *Nasal nitric oxide as a marker of sinus mucosal health in patients with nasal polyposis*. International Forum of Allergy & Rhinology 2015;5:894–9. <https://doi.org/10.1002/alr.21598>.

33. Succar EF, Turner JH. *Recent advances in understanding chronic rhinosinusitis endotypes [version 1; referees: 2 approved]*. F1000Research 2018;7. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16222.1>.
34. Cardell LO, Stjärne P, Jonstam K, Bachert C. *Endotypes of chronic rhinosinusitis: Impact on management*. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2020;145:752–6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.019>.
35. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012*. Rhinology Supplement 2012;23:3 p preceding table of contents, 1–298. <https://doi.org/10.4193/Rhino12.000>.
36. Chalermwatanachai T, Zhang N, Holtappels G, Bachert C, De Melo CB. *Association of mucosal organisms with patterns of inflammation in chronic rhinosinusitis*. PLoS ONE 2015;10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136068>.
37. Emani J, Baroody FM. History of nasal polyposis. Nasal Polyposis Pathog. Med. Surg. Treat., 2010, p. 1–7. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11412-0_1.
38. Pawliczak R, Lewandowska-Polak A, Kowalski ML. *Pathogenesis of nasal polyps: An update*. Current Allergy and Asthma Reports 2005;5:463–71. <https://doi.org/10.1007/s11882-005-0027-7>.
39. Tantilipikorn P, Sookrung N, Muangsomboon S, Lumyongsatien J, Bedavanija A, Suwanwech T. *Endotyping of Chronic Rhinosinusitis With and Without Polyp Using Transcription Factor Analysis*. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology 2018;8. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00082>.
40. Dennis SK, Lam K, Luong A. *A Review of Classification Schemes for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis Endotypes*. Laryngoscope Investigative Otolaryngology 2016;1:130–4. <https://doi.org/10.1002/liv.2.32>.
41. Ickrath P, Kleinsasser N, Ding X, Ginzkey C, Beyersdorf N, Hagen R, et al. *Characterization of T-cell Subpopulations in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis*. Allergy & Rhinology 2017;8:ar.2017.8.0214. <https://doi.org/10.2500/ar.2017.8.0214>.
42. Cheng Y-K, Hwang G-Y, Lin C-D, Tsai M-H, Tsai S-W, Chang W-C. *Altered expression profile of superoxide dismutase isoforms in nasal polyps from nonallergic patients*. The Laryngoscope 2006;116:417–22. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000199738.37455.55>.
43. Varshney H, Varshney J, Biswas S, Ghosh SK. *Importance of CT Scan of Paranasal Sinuses in the Evaluation of the Anatomical Findings in Patients Suffering from Sinonasal Polyposis*. Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery 2016;68:167–72. <https://doi.org/10.1007/s12070-015-0827-6>.
44. Cain RB, Lal D. *Update on the management of chronic rhinosinusitis*. Infection and Drug Resistance 2013;6:1–14. <https://doi.org/10.2147/IDR.S26134>.
45. Bhattacharyya N, Villeneuve S, Joish VN, Amand C, Mannent L, Amin N, et al. *Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps*. Laryngoscope 2019;129:1969–75. <https://doi.org/10.1002/lary.27852>.
46. Lund VJ. *Diagnosis and treatment of nasal polyps*. BMJ (Clinical Research Ed) 1995;311:1411–4. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.7017.1411>.
47. Ference EH, Chandra RK, Kern RC, Hulse KE, Conley DB, Smith SS, et al. *Commentary on gender differences in prevalence, treatment, and quality of life of patients with chronic rhinosinusitis*. Allergy & Rhinology 2015;6:82–8. <https://doi.org/10.2500/ar.2015.6.0120>.
48. Philpott C, Erskine S, Hopkins C, Coombes E, Kara N, Sunkareneni V, et al. *A case-control study of medical, psychological and socio-economic factors influencing the severity of chronic rhinosinusitis*. Rhinology 2016;54:134–40. <https://doi.org/10.4193/Rhin15.272>.
49. Assanasen P, Naclerio RM. *Medical and surgical management of nasal polyps*. Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery 2001;9:27–36.

- <https://doi.org/10.1097/00020840-200102000-00007>.
50. Schlosser RJ, Hyer JM, Smith TL, Mace JC, Cortese BM, Uhde TW, et al. *Depression-Specific Outcomes After Treatment of Chronic Rhinosinusitis*. JAMA Otolaryngology--Head & Neck Surgery 2016;142:370–6. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.3810>.
 51. Yu Z, Wang Y, Zhang J, Li L, Wu X, Ma R, et al. *Expression of heme oxygenase-1 in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Modulation by cytokines*. International Forum of Allergy and Rhinology 2015;5:734–40. <https://doi.org/10.1002/alr.21530>.
 52. Alobid I, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J. *Chronic rhinosinusitis and nasal polyps: The role of generic and specific questionnaires on assessing its impact on patient's quality of life*. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2008;63:1267–79. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01828.x>.
 53. Settignano GA. *Epidemiology of nasal polyps. [Review] [32 refs]*. Allergy & Asthma Proceedings 1996;17:231–6.
 54. Orb Q, Orlandi RR, Alt JA. *Sleep dysfunction and its association to chronic rhinosinusitis: Updated review*. Laryngoscope Investigative Otolaryngology 2017;2:46–52. <https://doi.org/10.1002/lio2.60>.
 55. Hanna BMN, Crump RT, Liu G, Sutherland JM, Janjua AS. *Incidence and burden of comorbid pain and depression in patients with chronic rhinosinusitis awaiting endoscopic sinus surgery in Canada*. Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery 2017;46:1–6. <https://doi.org/10.1186/s40463-017-0205-3>.
 56. Zhou S, Hur K, Shen J, Wrobel B. *Impact of sinonasal disease on depression, sleep duration, and productivity among adults in the United States*. Laryngoscope Investigative Otolaryngology 2017;2:288–94. <https://doi.org/10.1002/lio2.87>.
 57. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. *Chronic rhinosinusitis in Europe - An underestimated disease. A GA2LEN study*. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2011;66:1216–23. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x>.
 58. De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. *Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases*. Clinical and Translational Allergy 2017;7:1–14. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0157-8>.
 59. Ly C, Head K, Hopkins C, Philpott C, Agm S, Mj B. *Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON*. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;4:CD011996. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011996.pub2.www.cochranelibrary.com>.
 60. Esmatinia F, Bakhshaei M. *Recurrent sinonasal polyposis after the endoscopic sinus surgery*. Rev Clin Med 2014;1:86–92. <https://doi.org/10.17463/RCM.2014.02.010>.
 61. Maru Y, Gupta Y. *Nasal Endoscopy Versus Other Diagnostic Tools in Sinonasal Diseases*. Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery 2016;68:202–6. <https://doi.org/10.1007/s12070-014-0762-y>.
 62. Shargorodsky J, Bhattacharyya N. *What is the role of nasal endoscopy in the diagnosis of chronic rhinosinusitis?*. Laryngoscope 2013;123:4–6. <https://doi.org/10.1002/lary.23385>.
 63. Deconde AS, Bodner TE, Mace JC, Alt JA, Rudmik L, Smith TL. *Development of a clinically relevant endoscopic grading system for chronic rhinosinusitis using canonical correlation analysis*. International Forum of Allergy and Rhinology 2016;6:478–85. <https://doi.org/10.1002/alr.21683>.
 64. Ferguson BJ, Rizk H, Ramakrishnan J, Pant H. *Categorization of nasal polyps*. Nasal Polyposis Pathog. Med. Surg. Treat., 2010, p. 103–10. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11412-0_12.
 65. Lund VJ, Kennedy DW. *Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy*

- Group. The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology Supplement 1995;167:17–21.
66. Branstetter IV BF. *Radiologic imaging of nasal polyposis*. Nasal Polyposis Pathog. Med. Surg. Treat., 2010, p. 45–52. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11412-0_6.
 67. Maniuc M, Ababii P. *Chirurgia funcțional-endoscopică endonazală la copii. Recomandare metodică*. 2011.
 68. Raheison C, Montaudon M, Stoll D, Wallaert B, Darras J, Chanez P, et al. *How should nasal symptoms be investigated in asthma? A comparison of radiologic and endoscopic findings*. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2004;59:821–6. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00487.x>.
 69. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. *The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict?*. Otolaryngology--Head and Neck Surgery : Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2007;137:555–61. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.02.004>.
 70. Bachert C, Zhang N, Hellings PW, Bousquet J. *Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis*. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2018;141:1543–51. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.03.004>.
 71. Seethala RR, Pant H. Pathology of nasal polyps. Nasal Polyposis Pathog. Med. Surg. Treat., 2010, p. 17–26. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11412-0_3.
 72. Aslan F, Altun E, Paksoy S, Turan G. *Could Eosinophilia predict clinical severity in nasal polyps?*. Multidisciplinary Respiratory Medicine 2017;12:21. <https://doi.org/10.1186/s40248-017-0102-7>.
 73. Ferreira Couto LG, Fernades AM, Brandão DF, de Santi Neto D, Pereira Valera FC, Anselmo-Lima WT. *Histological Aspects of Rhinosinusal Polyps*. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology 2015;74:207–12. [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)31090-9](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)31090-9).
 74. Snidvongs K, Lam M, Sacks R, Earls P, Kalish L, Phillips PS, et al. *Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice*. International Forum of Allergy and Rhinology 2012;2:376–85. <https://doi.org/10.1002/alr.21032>.
 75. Ishitoya J, Sakuma Y TM. *Eosinophilic chronic rhinosinusitis in Japan*. Allergol Int 2010;59:239–245.
 76. Kuhar HN, Tajudeen BA, Mahdavinia M, Gattuso P, Ghai R, Batra PS. *Inflammatory infiltrate and mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis with and without polyps: structured histopathologic analysis*. International Forum of Allergy & Rhinology 2017;7:679–89. <https://doi.org/10.1002/alr.21943>.
 77. Hellquist HB. *Nasal polyps update. Histopathology*. Allergy and Asthma Proceedings 1996;17:237–42.
 78. Nakayama T, Yoshikawa M, Asaka D, Okushi T, Matsuwaki Y, Otori N, et al. *Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps - new classification of chronic rhinosinusitis*. Rhinology 2011;49:3. <https://doi.org/10.4193/Rhino10.261>.
 79. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. *Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps*. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2016;4:565–72. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.04.012>.
 80. Heffler E, Malvezzi L, Boita M, Brussino L, De Virgilio A, Ferrando M, et al. *Immunological mechanisms underlying chronic rhinosinusitis with nasal polyps*. Expert Review of Clinical Immunology 2018;14:731–7. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1512407>.
 81. Dinarte VRP, Santos ARD dos, Araújo LF de, Reis MGA dos, Tamashiro E, Valera FCP, et al. *Polymorphisms in chronic rhinosinusitis with nasal polyps – a systematic review*. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology 2017;83:705–11. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.03.002>.
 82. Liu Z, Chen J, Cheng L, Li H, Liu S, Lou H, et al. *Chinese society of allergy and Chinese*

- society of otorhinolaryngology-head and neck surgery guideline for chronic rhinosinusitis. Allergy, Asthma and Immunology Research* 2020;12:176–237. <https://doi.org/10.4168/air.2020.12.2.176>.
83. Hulse KE, Stevens WW, Tan BK, Schleimer RP. *Pathogenesis of nasal polyposis*. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2016;45:328–46. <https://doi.org/10.1111/cea.12472>.Pathogenesis.
 84. Lam K, Schleimer R, Kern RC. *The Etiology and Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis: a Review of Current Hypotheses*. *Current Allergy and Asthma Reports* 2015;15:41. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0540-2>.
 85. Stevens WW, Lee RJ, Schleimer RP, Cohen NA. *Chronic rhinosinusitis pathogenesis*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015;136:1442–53. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.009>.
 86. Kim DW, Cho SH. *Emerging endotypes of chronic rhinosinusitis and its application to precision medicine*. *Allergy, Asthma and Immunology Research* 2017;9:299–306. <https://doi.org/10.4168/air.2017.9.4.299>.
 87. Danielsen KA, Eskeland Ø, Fridrich-Aas K, Orszagh VC, Bachmann-Harildstad G, Burum-Auensen E. *Bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis; distribution and prevalence*. *Acta Oto-Laryngologica* 2015;36:109–12. <https://doi.org/10.3109/00016489.2015.1092169>.
 88. Ramakrishnan VR, Feazel LM, Abrass LJ, Frank DN. *Prevalence and abundance of Staphylococcus aureus in the middle meatus of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyps, and asthma*. *International Forum of Allergy and Rhinology* 2013;3:267–71. <https://doi.org/10.1002/alr.21101>.
 89. Tiñana A, Borish L, Steinke JW. *Eosinophil*. *Nasal Polyposis Pathog. Med. Surg. Treat.*, 2010, p. 35–43. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11412-0_5.
 90. Shi LL, Xiong P, Zhang L, Cao PP, Liao B, Lu X, et al. *Features of airway remodeling in different types of Chinese chronic rhinosinusitis are associated with inflammation patterns*. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013;68:101–9. <https://doi.org/10.1111/all.12064>.
 91. Pothoven KL, Norton JE, Suh LA, Carter RG, Harris KE, Biyasheva A, et al. *Neutrophils are a major source of the epithelial barrier disrupting cytokine oncostatin M in patients with mucosal airways disease*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017;139:1966–1978.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.039>.
 92. Li X, Li C, Zhu G, Yuan W, Xiao ZA. *TGF-β1 Induces Epithelial-Mesenchymal Transition of Chronic Sinusitis with Nasal Polyps through MicroRNA-21*. *International Archives of Allergy and Immunology* 2019;179:304–19. <https://doi.org/10.1159/000497829>.
 93. Van Bruaene N, Derycke L, Perez-Novo CA, Gevaert P, Holtappels G, De Ruyck N, et al. *TGF-β signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009;124. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.04.013>.
 94. Ababii P. *Optimizarea tratamentului chirurgical endoscopic al sinuzitelor paranazale recidivante și cronice la copii*. 2008.
 95. Maniuc M. *Chirurgia funcțională endoscopică rinosinuzală la copii*. 2007.
 96. Chirtoca D. *Concordanțe clinico-funcționale și imunologice în diagnosticul și tratamentul rinosinuzitelor recidivante și cronice la copii*. 2006.
 97. Lildholdt T, Mygind N. Effect of corticosteroids on nasal polyps: evidence from controlled trials. In: N M, T L, editors. *Nasal polyposis An Inflamm. Dis. Its Treat.*, Copenhagen: Munksgaard: 1997, p. 160–9.
 98. Passali D, Cingi C, Cambi J, Passali F, Muluk NB, Bellussi ML. *A survey on chronic rhinosinusitis: opinions from experts of 50 countries*. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head*

- and Neck Surgery 2016;273:2097–109. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3880-6>.
99. Mladina R, Ferguson BJ. Cortison therapy in nasal polyposis. *Nasal Polyposis Pathog. Med. Surg. Treat.*, 2010, p. 199–206. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11412-0_23.
 100. Alobid I, Benítez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picado C, et al. *Nasal polyposis and its impact on quality of life: c... [Allergy. 2005] - PubMed - NCBI*. *Allergy* 2005;4:452-458.
 101. Hamilos DL. *Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and medical management*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;128:693–707. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.004>.
 102. Lee SH. *Mechanisms of glucocorticoid action in chronic rhinosinusitis*. *Allergy, Asthma and Immunology Research* 2015;7:534–7. <https://doi.org/10.4168/aaair.2015.7.6.534>.
 103. Poetker DM. *Oral corticosteroids in the management of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: Risks and benefits*. *American Journal of Rhinology and Allergy* 2015;29:339–42. <https://doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4223>.
 104. Poetker DM, Jakubowski LA, Lal D, Hwang PH, Wright ED, Smith TL. *Oral corticosteroids in the management of adult chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations*. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2013;3:104–20. <https://doi.org/10.1002/alr.21072>.
 105. Lund VJ. Where are we in the medical treatment of nasal polyps. *Nasal Polyposis Pathog. Med. Surg. Treat.*, 2010, p. 239–48. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11412-0_27.
 106. Giger R, Landis BN, Stow NW, Lacroix JS. Antifungal treatment (topical/systemic). *Nasal Polyposis Pathog. Med. Surg. Treat.*, 2010, p. 207–16. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11412-0_24.
 107. Thomas AJ, Alt JA. *Oral Therapeutics for Rhinosinusitis with Nasal Polyposis*. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology* 2016;79:138–47. <https://doi.org/10.1159/000445151>.
 108. Giger R, Landis BN, Stow NW, Lacroix JS. Antibiotic treatment (topical/systemic). *Nasal Polyposis Pathog. Med. Surg. Treat.*, 2010, p. 217–30. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11412-0_25.
 109. Elbez M, De Pressigny M, Halimi P, Aidan D BP, J T. *Does the use of nasal vasoconstrictor agents change tomodensitometric images of nasosinusual polyposis?*. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1993;110:277–80.
 110. Johansson L, Öberg D, Melén I, Bende M. *Do topical nasal decongestants affect polyps?*. *Acta Oto-Laryngologica* 2006;126:288–90. <https://doi.org/10.1080/00016480500388877>.
 111. Chunquan Zheng, Zhengmin Wang JS. *Effect of Intranasal Treatment with Capsaicin on the Recurrence of Polyps after Polypectomy and Ethmoidectomy*. *Acta Oto-Laryngologica* 2003;120:62–6. <https://doi.org/10.1080/000164800760370855>.
 112. Passàli D, Bernstein JM, Passàli FM, Damiani V, Passàli GC, Bellussi L. *Treatment of recurrent chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis*. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2003;129:656–9. <https://doi.org/10.1001/archotol.129.6.656>.
 113. Kroflic B, Coer A, Baudoin T, Kalogjera L. *Topical furosemide versus oral steroid in preoperative management of nasal polyposis*. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2006;263:767–71. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0061-7>.
 114. Kieff DA, Busaba NY. *Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis*. *Annals of Otolology, Rhinology and Laryngology* 2005;114:941–5. <https://doi.org/10.1177/000348940511401209>.
 115. Kartush AG, Schumacher JK, Shah R, Patadia MO. *Biologic Agents for the Treatment of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps*. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2019;33:203–11. <https://doi.org/10.1177/1945892418814768>.
 116. Chiarella SE, Sy H, Peters AT. *Monoclonal antibody therapy in sinonasal disease*. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2017;31:93–5.

- <https://doi.org/10.2500/ajra.2017.31.4412>.
117. Tsetsos N, Goudakos JK, Daskalakis D, Konstantinidis I, Markou K. *Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review*. *Rhinology Journal* 2018;56:11–21. <https://doi.org/10.4193/rhin17.156>.
 118. Poblete MJ, Rosenbaum A, Winter M. *Anti-interleukin 5 therapy for chronic rhinosinusitis with polyps*. *Medwave* 2018;18:e7300–e7300. <https://doi.org/10.5867/medwave.2018.06.7300>.
 119. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Topham J, Reeves B, et al. *The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis*. *Clinical Otolaryngology* 2006;31:390–8. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2006.01275.x>.
 120. Bassiouni A, Wormald P-J. *Role of frontal sinus surgery in nasal polyp recurrence*. *The Laryngoscope* 2013;123:36–41. <https://doi.org/10.1002/lary.23610>.
 121. Jafari A, Deconde AS. *Outcomes in Medical and Surgical Treatment of Nasal Polyps*. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology* 2016;79:158–67. <https://doi.org/10.1159/000445155>.
 122. Dautremont JF, Rudmik L. *When are we operating for chronic rhinosinusitis? A systematic review of maximal medical therapy protocols prior to endoscopic sinus surgery*. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2015;5:1095–103. <https://doi.org/10.1002/alr.21601>.
 123. Veloso-Teles R, Cerejeira R. *Endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Clinical outcome and predictive factors of recurrence*. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2017;31:56–62. <https://doi.org/10.2500/ajra.2017.31.4402>.
 124. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. *Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis*. *Laryngoscope* 2017;127:550–5. <https://doi.org/10.1002/lary.26391>.
 125. Smith TL, Mendolia-Loffredo S, Loehrl TA, Sparapani R, Laud PW, Nattinger AB. *Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis*. *The Laryngoscope* 2005;115:2199–205. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000182825.82910.80>.
 126. Morrissey DK, Bassiouni A, Psaltis AJ, Naidoo Y, Wormald P-J. *Outcomes of modified endoscopic Lothrop in aspirin-exacerbated respiratory disease with nasal polyposis*. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2016;6:820–5. <https://doi.org/10.1002/alr.21739>.
 127. Rizan C, Elhassan HA. *Post-sinus surgery insertion of steroid-eluting bioabsorbable intranasal devices: A systematic review*. *The Laryngoscope* 2016;126:86–92. <https://doi.org/10.1002/lary.25460>.
 128. Ta NH. *Will we ever cure nasal polyps?*. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2019;101:35–9. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0149>.
 129. Holecek V, Rokyta R, Slipka J. *Free Radicals in Nasal and Paranasal Diseases*. In: Miller J, Le Prell CG, Rybak L, editors. *Free Radicals ENT Pathol.*, Humana Press; 2015, p. 479–92. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-13473-4>.
 130. Egea J, Fabregat I, Frapart YM, Ghezzi P, Görlach A, Kietzmann T, et al. *Corrigendum to “European contribution to the study of ROS: A summary of the findings and prospects for the future from the COST action BM1203 (EU-ROS)” (Redox Biol. (2017) 13 (94–162)(S2213231717303373)(10.1016/j.redox.2017.05.007))*. *Redox Biology* 2018;14:694–6. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.10.001>.
 131. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. *Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health*. *Pharmacognosy Reviews* 2010;4:118–26. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902>.
 132. Tatulescu D, Muntean M, Mera S, Briciu V, Astilean A. *Implicațiile stresului oxidativ în patologia infecțioasă*. *Revista Română de Boli Infecțioase* 2008;11:101–19.
 133. Xu J, Leeuwenburgh C. *Free Radicals and Oxidative Stress: Basic Concepts and*

- Misconceptions, 2015, p. 9–20. https://doi.org/10.1007/978-3-319-13473-4_2.
134. Asher BF, Guilford FT. *Oxidative stress and low glutathione in common ear, nose, and throat conditions: A systematic review*. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 2016;22:44–50.
 135. Norlander T, Fukami M, M Westrin K, Stierna P, Carlsöö B. *Formation of Mucosal Polyps in the Nasal and Maxillary Sinus Cavities by Infection*. vol. 109. 1993. <https://doi.org/10.1177/019459989310900322>.
 136. Dagli M, Eryilmaz A, Besler T, Akmansu H, Acar A, Korkmaz H. *Role of free radicals and antioxidants in nasal polyps*. *The Laryngoscope* 2004;114:1200–3.
 137. Wladislavosky-Waserman P, Kern EB, Holley KE, Eisenbrey AB, Gleich GJ. *Epithelial damage in nasal polyps*. *Clinical Allergy* 1984;14:241–7.
 138. Carey RM, Workman AD, Chen B, Adappa ND, Palmer JN, Kennedy DW, et al. *Staphylococcus aureus triggers nitric oxide production in human upper airway epithelium*. *International Forum of Allergy and Rhinology* 2015;5:808–13. <https://doi.org/10.1002/alr.21568>.
 139. Carey RM, Chen B, Adappa ND, Palmer JN, Kennedy DW, Lee RJ, et al. *Human upper airway epithelium produces nitric oxide in response to Staphylococcus epidermidis*. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2016;6:1238–44. <https://doi.org/10.1002/alr.21837>.
 140. Akyigit A, Keles E, Etem EO, Ozercan I, Akyol H, Sakallioğlu O, et al. *Genetic polymorphism of antioxidant enzymes in eosinophilic and non-eosinophilic nasal polyposis*. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology : Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 2017;274:267–73. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4259-z>.
 141. Cho D-Y, Le W, Bravo DT, Hwang PH, Illek B, Fischer H, et al. *Air pollutants cause release of hydrogen peroxide and interleukin-8 in a human primary nasal tissue culture model*. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2014;4:966–71. <https://doi.org/10.1002/alr.21413>.
 142. Kohanski MA, Tharakan A, Lane AP, Ramanathan M. *Bactericidal antibiotics promote reactive oxygen species formation and inflammation in human sinonasal epithelial cells*. *International Forum of Allergy and Rhinology* 2016;6:191–200. <https://doi.org/10.1002/alr.21646>.
 143. Park HH, Park IH, Cho JS, Lee YM, Lee HM. *The effect of macrolides on myofibroblast differentiation and collagen production in nasal polyp-derived fibroblasts*. *American Journal of Rhinology and Allergy* 2010;24:348–53. <https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3520>.
 144. Yu MS, Kim B-H, Kang S-H, Lim DJ. *Low-concentration hypochlorous acid nasal irrigation for chronic sinonasal symptoms: a prospective randomized placebo-controlled study*. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology : Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 2017;274:1527–33. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4387-5>.
 145. Spinei L, Ștefăneț S, Moraru C, Copcelea A, Boderscova L. *Noțiuni de bază de epidemiologie și metode de cercetare*. Chisinau: Casa editorial-poligrafică Bons Offices; 2006.
 146. Piccirillo JF, Merritt MG, Richards ML. *Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20)*. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2002;126:41–7. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.121022>.
 147. Căpitănescu A-N, Mitroi M, Mitroi IB. *Effectiveness of the Sinonasal Outcome Test-22 in*

- assessing the quality of life of patients with chronic rhinosinusitis in Romania. ORLRO* 2019;41 (4):7–10. <https://doi.org/10.26416/orl.41.4.2018.2115>.
148. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. *Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test*. *Clinical Otolaryngology : Official Journal of ENT-UK ; Official Journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery* 2009;34:447–54. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x>.
 149. Gillett S, Hopkins C, Slack R, Browne JP. *A pilot study of the SNOT 22 score in adults with no sinonasal disease*. *Clinical Otolaryngology : Official Journal of ENT-UK ; Official Journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery* 2009;34:467–9. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2009.01975.x>.
 150. Davidson TM, Murphy C. *Rapid clinical evaluation of anosmia. The alcohol sniff test*. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery* 1997;123:591–4.
 151. Davidson TM, Freed C, Healy MP, Murphy C. *Rapid clinical evaluation of anosmia in children: the Alcohol Sniff Test*. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998;855:787–92.
 152. Gudumac V, Tagadiuc O, Andronache L, Știrba O, Pantea V. *Procedeu de dozare a dialdehidei malonice în materialul biologic. Certificat de inovator nr. 5157 din 14.12.2012., n.d.*
 153. Gudumac V, Tagadiuc O, Rîvneac V, Sardari V, Pantea V. *Investigații biochimice. Volumul II. Micrometode. Elaborare metodică*. Chișinău: 2010.
 154. Gudumac V, Tagadiuc O, Andronache L, Știrba O, Sardari V. *Procedeu de dozare a produșilor proteici de oxidare avansată. Certificat de inovator nr. 5164 din 14.12.2012., n.d.*
 155. Дубинина ЕЕ, Сальникова ЛА, Ефимова ЛФ. *Активность и изоферментный спектр супероксид-дисмутазы эритроцитов и плазмы крови*. *Лабораторное Дело* 1983;10:30–3.
 156. Tagadiuc O, Gudumac V, Pantea V. *Procedeu de dozare a activității superoxid dismutazei. Certificat de inovator nr. 4891 din 15.07.2010., n.d.*
 157. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. *Метод определения активности каталазы*. *Лабораторное Дело* 1988;1:16–9.
 158. Baciu E, Nastas I. *Procedeu de determinare a activității catalazei. Certificat de inovator nr. 3122 din 09.11.1996., n.d.*
 159. Akerboom TPM, Sies H. *Assay of Glutathione, Glutathione Disulfide, and Glutathione Mixed Disulfides in Biological Samples*. *Methods in Enzymology* 1981;77:373–82. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(81\)77050-2](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(81)77050-2).
 160. Andronache L. *Protocoale standardizate de cercetare a metabolismului glutationic (ghid practic)*, 2014.
 161. Wendel A. *Glutathione peroxidase. Enzym. basis detoxication*, 1980, p. 333–53.
 162. Tagadiuc O, Andronache L, Știrba O, Sardari V, Pantea V. *Determinarea glutation peroxidazei. Certificat de inovator nr. 5161 din 26.10.2012., n.d.*
 163. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. *Glutathione S transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation*. *Journal of Biological Chemistry* 1974;249:7130–9. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)42083-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)42083-8).
 164. Tagadiuc O, Sardari V, Andronache L, Știrba O, Pantea V. *Determinarea glutation-S-transferazei (GST). Certificat de inovator nr.5163 din 29.10.2012., n.d.*
 165. Власова СН, Шабунина ЕИ, Переслегина ИА. *Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей*. *Лабораторное Дело* 1990:19–22.
 166. Gudumac V, Tagadiuc O, Andronache L, Știrba O, Sardari V. *Determinarea glutation reductazei în eritrocite și ser sangvin. Certificat de inovator nr. 5172 din 06.11.2012., n.d.*

167. Метельская ВА, Гуманова НГ. *Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека*. Клини Лаб д-Ка 2005;15–8.
168. Labăr AV. *SPSS pentru științele educației: metodologia analizei datelor în cercetarea pedagogică*. Iași: 2008.
169. Hadjiu S. *Particularități de diagnostic și perspective terapeutice în cazul copiilor cu tulburări reziduale ale sistemului nervos central*. 2016.
170. Tintiuc D, Badan V, Raevschi E, Grosu I, Grejdeanu T, Vicol C. *Biostatistica și metodologia cercetării științifice (suport de curs)*. Chisinau: 2011.
171. *Statistica multivariată. Regresia logistică - SPSS* n.d. https://profs.info.uaic.ro/~val/statistica/StatWork_10.pdf.
172. Spinei L. *Studiile caz-control*. Metod. Cercet. și Anal. a stării sănătate, 2012, p. 165–83.
173. Xu J, Han R, Kim DW, Mo JH, Jin Y, Rha KS, et al. *Role of interleukin-10 on nasal polypogenesis in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps*. PLoS ONE 2016;11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161013>.
174. Li L, Feng J, Zhang D, Yong J, Wang Y, Yao J, et al. *Differential expression of miR-4492 and IL-10 is involved in chronic rhinosinusitis with nasal polyps*. Experimental and Therapeutic Medicine 2019. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8022>.
175. Karlidağ T, Keles E, İlhan N, Yalçın S, Kaygusuz I, Yıldız M. *Roles of free radicals, nitric oxide, and scavenging enzymes in nasal polyp development*. Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology 2005;114:122–6. <https://doi.org/10.1177/000348940511400207>.
176. Bugdayci G, Kaymakci M. *Nitrite/nitrate and malondialdehyde levels in nasal polyp*. Cellular and Molecular Biology (Noisy-Le-Grand, France) 2008;54 Suppl:OL1043-5.
177. Taysi S, Uslu C, Yilmaz A, Aktan B, Altas E. *Lipid peroxidation and some antioxidant enzymes in nasal polyp tissue*. Cell Biochemistry and Function 2006;24:461–5. <https://doi.org/10.1002/cbf.1303>.
178. Perić A, Mirković ČŠ, Vojvodić D. *Clara cell protein 16 release from the nasal mucosa in allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, and exposure to air pollutants*. Arhiv Za Higijenu Rada i Toksikologiju 2018;69:215–9. <https://doi.org/10.2478/aiht-2018-69-3081>.
179. Christensen DN, Franks ZG, McCrary HC, Saleh AA, Chang EH. *A Systematic Review of the Association between Cigarette Smoke Exposure and Chronic Rhinosinusitis*. Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2018;158:801–16. <https://doi.org/10.1177/0194599818757697>.
180. Pace E, Ferraro M, Di Vincenzo S, Gerbino S, Bruno A, Lanata L, et al. *Oxidative stress and innate immunity responses in cigarette smoke stimulated nasal epithelial cells*. Toxicology in Vitro 2014;28:292–9. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2013.11.004>.
181. Zhang L, Zhang W, Xu Y, Li J, Cui QB, Fu MJ. *Effect of smoking on chronic rhinosinusitis complicated with lower respiratory tract disease*. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery 2018;32:1826–8. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2018.23.014>.
182. Tharakan A, Halderman AA, Lane AP, Biswal S, Ramanathan MJ. *Reversal of cigarette smoke extract-induced sinonasal epithelial cell barrier dysfunction through Nrf2 Activation*. International Forum of Allergy & Rhinology 2016;6:1145–50. <https://doi.org/10.1002/alr.21827>.
183. Yamin M, Holbrook EH, Gray ST, Busaba NY, Lovett B, Hamilos DL. *Profibrotic transforming growth factor beta 1 and activin A are increased in nasal polyp tissue and induced in nasal polyp epithelium by cigarette smoke and Toll-like receptor 3 ligation*. International Forum of Allergy and Rhinology 2015;5:573–82. <https://doi.org/10.1002/alr.21516>.
184. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. *Nitric oxide synthases: Structure, function and*

- inhibition*. Biochemical Journal 2001;357:593–615. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3570593>.
185. **Istratenco A.** *Oxidul nitric: nou domeniu de investigare în rinosinuzita cronică polipoasă*. Culeg. rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor Cercet. Conferința științifică Anu. consacrată aniversării a 90-a la nașterea Ilus. Med. și savant Nicolae Testemițanu. Chișinău., 2017, p. 113.
 186. Chang P, Fu C, Lee T, Tseng H, Huang C, Chen Y-W. *Nasal nitric oxide in unilateral sinus disease*. PLOS ONE 2017;12:e0171965. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171965>.
 187. Colantonio D, Brouillette L, Parikh A, Scadding GK. *Paradoxical low nasal nitric oxide in nasal polyposis*. Clinical and Experimental Allergy 2002;32:698–701. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2002.01379.x>.
 188. Jeong JH, Yoo HS, Lee SH, Kim KR, Yoon HJ, Kim SH. *Nasal and exhaled nitric oxide in chronic rhinosinusitis with polyps*. American Journal of Rhinology and Allergy 2014;28. <https://doi.org/10.2500/ajra.2014.28.3984>.
 189. Struben VMD, Wieringa MH, Feenstra L, De Jongste JC. *Nasal nitric oxide and nasal allergy*. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2006;61:665–70. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01096.x>.
 190. **Istratenco A.** *Evaluarea oxidului nitric la pacienții cu polipoză nazală*. Rom. J. Lab. Med. Târgu-Mureș, România, 2020, p. 86–7.
 191. Frendo M, Hakansson K, Schwer S, Ravn AT, Meteran H, Porsbjerg C, et al. *Exhaled and nasal nitric oxide in chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps in primary care*. Rhinology Journal 2018;56:59–64. <https://doi.org/10.4193/rhin17.111>.
 192. Arnal JF, Flores P, Rami J, Murriss-Espin M, Bremont F, Pasto L, Aguilera M, et al. *Nasal nitric oxide concentration in paranasal sinus inflammatory diseases*. European Respiratory Journal 1999;13:307–12. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.13b15.x>.
 193. Bequignon E, Mangin D, Bécaud J, Pasquier J, Angely C, Bottier M, et al. *Pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Role of IL-6 in airway epithelial cell dysfunction*. Journal of Translational Medicine 2020;18. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02309-9>.
 194. Peters AT, Kato A, Zhang N, Conley DB, Suh L, Tancowny B, et al. *Evidence for altered activity of the IL-6 pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps*. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010;125. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.072>.
 195. Peric A, Vojvodic D, Radulovic V, Vukomanovic-Durdevic B, Peric A V., Miljanovic O. *Proinflammatory cytokine levels in nasal fluid as indicators of severity of nasal polyposis*. Acta Clinica Croatica 2010;49:395–403.
 196. Danielsen A, Tynning T, Brokstad KA, Olofsson J, Davidsson Å. *Interleukin 5, IL6, IL12, IFN-γ, RANTES and Fractalkine in human nasal polyps, turbinate mucosa and serum*. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 2006;263:282–9. <https://doi.org/10.1007/s00405-005-1031-1>.
 197. Ba L, Du J, Liu F, Yang F, Han M, Liu S, et al. *Distinct inflammatory profiles in atopic and nonatopic patients with chronic rhinosinusitis accompanied by nasal polyps in western China*. Allergy, Asthma and Immunology Research 2015;7:346–58. <https://doi.org/10.4168/aaair.2015.7.4.346>.
 198. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, et al. *Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers*. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2016;137:1449–1456.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1324>.
 199. Kim DW, Eun KM, Roh EY, Shin S, Kim DK. *Chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Asian patients shows mixed inflammatory patterns and neutrophil-related disease severity*. Mediators of Inflammation 2019;2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7138643>.
 200. Elmorsy SM, Khafagy YW, Rizk NM, El-Nagggar MM, Taher S, Mowafy WK, et al. *IgE*

- and Cytokines (IL-6 and IL-13) in Sinonasal Polyposis. *Insight Immunology* 2011;1:1–5. <https://doi.org/10.5567/immun-ik.2011.1.5>.
201. Otto BA, Wenzel SE. *The role of cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps*. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 2008;16:270–4. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e3282fb2885>.
 202. Duda R. *The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of nasal polyposis: Literature review*. *Romanian Journal of Rhinology* 2015;5:81–5. <https://doi.org/https://doi.org/10.1515/rjr-2015-0009>.
 203. Li C, Ma H, Ba Y. *The expression and role of MIF, NF- κ B and IL-1 β in nasal polyps*. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi = Journal of Clinical Otorhinolaryngology, Head, and Neck Surgery* 2016;30:220–5.
 204. Hamilos DL, Leung DYM, Wood R, Bean DK, Song YL, Schotman E, et al. *Eosinophil Infiltration in Nonallergic Chronic Hyperplastic Sinusitis with Nasal Polyposis (CHS/NP) Is Associated with Endothelial VCAM-1 Upregulation and Expression of TNF- α* . *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 1996;15:443–50. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.15.4.8879177>.
 205. Morse JC, Li P, Ely KA, Shilts MH, Wannemuehler TJ, Huang LC, et al. *Chronic rhinosinusitis in elderly patients is associated with an exaggerated neutrophilic proinflammatory response to pathogenic bacteria*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019;143:990-1002.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.056>.
 206. **Istratenco A.** *Rolul TNF- α în patogenia rinosinuzitei cronice polipoase*. Culeg. rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor Cercet. Conferința științifică Anu. a cadrelor științifico-didactice, Dr. masteranzilor, rezidenților și studenților. Chișinău, 2019, p. 129.
 207. Bernstein JM. *The inflammatory process in nasal polyposis: Genetics, molecular biology, and electrophysiology*. *Nasal Polyposis Pathog. Med. Surg. Treat.*, 2010, p. 27–34. https://doi.org/10.1007/978-3-642-11412-0_4.
 208. Wang C, Dong Z, Guan G, Yang Z. *Expression of TNF alpha and VCAM-1 in nasal polyps and relation with eosinophil infiltration*. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi = Journal of Clinical Otorhinolaryngology* 2001;15:197–8.
 209. Chen Z, Yu L, Liang Z, Liu W, Li W, Qin G. *[Effect of TNF-alpha and MMP-9 in the infiltration of eosinophil granulocyte in nasal polyps]*. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi = Journal of Clinical Otorhinolaryngology, Head, and Neck Surgery* 2011;25.
 210. Park SJ, Kim TH, Jun YJ, Lee SH, Ryu HY, Jung KJ, et al. *Chronic rhinosinusitis with polyps and without polyps is associated with increased expression of suppressors of cytokine signaling 1 and 3*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013;131:772–80. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.671>.
 211. Zhang G, Zhang J, Kuang M, Lin P. *The role of TNF alpha polymorphism and expression in susceptibility to nasal polyposis*. *Immunological Investigations* 2018;47:360–71. <https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1433204>.
 212. Xie L, Liu AG, Peng LY, Wang SJ, Zhang YP, Wang XS. *Expression of E-prostanoid receptors in nasal polyp tissues of smoking and nonsmoking patients with chronic rhinosinusitis*. *PLoS ONE* 2018;13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200989>.
 213. Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Haruna T, Matsushita O, et al. *Cellular responses to Staphylococcus aureus alpha-toxin in chronic rhinosinusitis with nasal polyps*. *Allergy International* 2014;63:563–73. <https://doi.org/10.2332/allergolint.14-OA-0703>.
 214. Fuss IJ, Boirivant M, Lacy B, Strober W. *The Interrelated Roles of TGF- β and IL-10 in the Regulation of Experimental Colitis*. *The Journal of Immunology* 2002;168:900–8.

- <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.2.900>.
215. Baba S, Kagoya R, Kondo K, Suzukawa M, Ohta K, Yamasoba T. *T-cell phenotypes in chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Japanese patients*. Allergy, Asthma and Clinical Immunology 2015;11. <https://doi.org/10.1186/s13223-015-0100-2>.
 216. Xu J, Han R, Kim DW, Mo J-H, Jin Y, Rha K-S, et al. *Role of Interleukin-10 on Nasal Polypogenesis in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps*. PloS One 2016;11:e0161013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161013>.
 217. Shen Y, Tang XY, Yang YC, Ke X, Kou W, Pan CK, et al. *Impaired Balance of Th17/Treg in Patients with Nasal Polyposis*. Scandinavian Journal of Immunology 2011;74:176–85. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2011.02546.x>.
 218. König K, Klemens C, Haack M, Nicoló MS, Becker S, Kramer MF, et al. *Cytokine patterns in nasal secretion of non-atopic patients distinguish between chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps*. Allergy, Asthma and Clinical Immunology 2016;12. <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0123-3>.
 219. Ball SL, Mann DA, Wilson JA, Fisher AJ. *The Role of the Fibroblast in Inflammatory Upper Airway Conditions*. The American Journal of Pathology 2016;186:225–33. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.09.020>.
 220. Early SB, Hise K, Han JK, Borish L, Steinke JW. *Hypoxia stimulates inflammatory and fibrotic responses from nasal-polyp derived fibroblasts*. Laryngoscope 2007;117:511–5. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31802e927b>.
 221. Little SC, Early SB, Woodard CR, Shonka DC, Han JK, Borish L, et al. *Dual action of TGF- β 1 on nasal-polyp derived fibroblasts*. Laryngoscope 2008;118:320–4. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318159cc0b>.
 222. Li J, Liu X, Sha M, Li Y. *The balance between HGF and TGF- β 1 acts as a switch in the tissue remodeling of chronic rhinosinusitis*. International Journal of Clinical and Experimental Pathology 2019;12:933–40.
 223. Coste A, Lefaucheur JP, Wang QP, Lesprit E, Poron F, Peynegre R, et al. *Expression of the transforming growth factor β isoforms in inflammatory cells of nasal polyps*. Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery 1998;124:1361–6. <https://doi.org/10.1001/archotol.124.12.1361>.
 224. Balsalobre L, Pezato R, Perez-Novo C, Alves MTS, Santos RP, Bachert C, et al. *Epithelium and stroma from nasal polyp mucosa exhibits inverse expression of TGF- β 1 as compared with healthy nasal mucosa*. Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery 2013;42. <https://doi.org/10.1186/1916-0216-42-29>.
 225. Lidder AK, Detwiler KY, Price CPE, Kern RC, Conley DB, Shintani-Smith S, et al. *Evaluating metrics of responsiveness using patient-reported outcome measures in chronic rhinosinusitis*. International Forum of Allergy & Rhinology 2017;7:128–34. <https://doi.org/10.1002/alr.21866>.
 226. Doulaptsi M, Prokopakis E, Seys S, Pugin B, Steelant B, Hellings P. *Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: Paving the way for a simple outcome tool of CRS burden*. Clinical and Translational Allergy 2018;8. <https://doi.org/10.1186/s13601-018-0219-6>.
 227. Gupta D, Gulati A, Singh I, Tekur U. *Endoscopic, radiological, and symptom correlation of olfactory dysfunction in pre-and postsurgical patients of chronic rhinosinusitis*. Chemical Senses 2014;39:705–10. <https://doi.org/10.1093/chemse/bju042>.
 228. Saito T, Tsuzuki K, Yukitatsu Y, Sakagami M. *Correlation between olfactory acuity and sinonasal radiological findings in adult patients with chronic rhinosinusitis*. Auris Nasus Larynx 2016;43:422–8. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2015.12.007>.
 229. Chen LH, Liu CG, Jiang H. *[Effects of nasal polyps and allergy rhinitis on quantitative evaluation of subjective and objective assessment of chronic rhinosinusitis]*. Lin Chuang Er

- Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi = Journal of Clinical Otorhinolaryngology, Head, and Neck Surgery 2018;32:53–7. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2018.01.011>.
230. Topal O, Kulaksizoglu S, Erbek SS. *Oxidative stress and nasal polyposis: does it affect the severity of the disease?*. American Journal of Rhinology & Allergy 2014;28:e1-4. <https://doi.org/10.2500/ajra.2014.28.3963>.
 231. Arnal JF, Flores P, Rami J, Murriss-Espin M, Bremont F, Pasto L, Aguilera M, et al. *Nasal nitric oxide concentration in paranasal sinus inflammatory diseases*. European Respiratory Journal 1999;13:307–12. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.13b15.x>.
 232. Liu C, Zheng M, He F, Wang X, Zhang L. *Role of exhaled nasal nitric oxide in distinguishing between chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps*. American Journal of Rhinology & Allergy 2017;31:389–94. <https://doi.org/10.2500/ajra.2017.31.4480>.
 233. **Istratenco A.** *Nivelul seric și tisular al oxidului nitric la pacienții cu rinosinuzită cronică polipoasă*. Mold. J. Heal. Sci., 2020.
 234. Esmaeilzadeh H, Nabavi M, Aryan Z, Arshi S, Bemanian MH, Fallahpour M, et al. *Aspirin desensitization for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial*. Clinical Immunology 2015;160:349–57. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.05.012>.
 235. Chowdhury NI, Li P, Chandra RK, Turner JH. *Baseline mucus cytokines predict 22-item Sino-Nasal Outcome Test results after endoscopic sinus surgery*. International Forum of Allergy and Rhinology 2020;10:15–22. <https://doi.org/10.1002/alr.22449>.
 236. Chowdhury NI, Chandra RK, Li P, Ely K, Turner JH. *Investigating the correlation between mucus cytokine levels, inflammatory cell counts, and baseline quality-of-life measures in chronic rhinosinusitis*. International Forum of Allergy and Rhinology 2019;9:538–44. <https://doi.org/10.1002/alr.22287>.
 237. Soler ZM, Yoo F, Schlosser RJ, Mulligan J, Ramakrishnan VR, Beswick DM, et al. *Correlation of mucus inflammatory proteins and olfaction in chronic rhinosinusitis*. International Forum of Allergy and Rhinology 2020;10:343–55. <https://doi.org/10.1002/alr.22499>.
 238. Căpitănescu A-N. *Actualități clinice histologice și imunohistochimice în rinosinuzita cronică*. 2014.
 239. Wen W, Liu W, Zhang L, Bai J, Fan Y, Xia W, et al. *Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy*. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2012;129:1522-1528.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.079>.

ANEXA 1. Chestionarele de evaluare a pacienților incluși în studiu

Chestionarul pacientului cu patologie rinosinuzală cronică

Nr. Fișei _____ Numărul de ordine _____
 Data nașterii _____
 Perioada internării _____
 Domiciliu _____
 Funcția _____
 Diagnostic _____

1.	Date generale	Locul de trai	0. Urban (și centru raional) 1. Rural
2.		Sexul	0. Masculin 1. Feminin
3.		Vârsta (ani)	
4.		Starea socială	1. intelectual 2. muncitor 3. țăran 4. student, școlar 5. Invalid 6. pensionar 7. șomer 8. altele
5.	Condiții de muncă	Condiții optime de muncă	0. Nu 1. Da
6.		Factori de muncă favorizanți pentru patologia rinosinuzală (praf, aer uscat, alergeni, etc.)	0. Nu 1. Da
7.	Antecedente patologice	Alergie alimente, praf, cosmetice, substanțe iritante	0. Nu 1. Da
8.		Alergie la	
9.		Alergie la medicamente	0. Nu 1. Da
10.		Alergie la medicamente	
11.		Astm bronșic	0. Nu 1. Da
12.		Rinită alergică	0. Nu 1. Da
13.	Deprinderi nocive: Fumat	Fumător	0. Nu 1. Da
14.		Cantitatea la moment, țigări/zi	
15.		A fumat	0. Nu 1. Da
16.		Durata fumatului, ani	
17.		A abandonat fumatul de cât timp, ani	
18.		Cantitatea max. țigări/zi (anterior sau la moment)	
19.	Deprinderi nocive: Alcool	Consum la moment	0. Nu 1. 2-3 ori / an 2. 2-3 ori / lună 3. 2-3 ori / săptămână 4. Zilnic
20.		A consumat	0. Nu 1. 2-3 ori / an 2. 2-3 ori / lună 3. 2-3 ori / săptămână 4. Zilnic
21.		Durata consumului, ani.	
22.		De cât timp nu consumă alcool, ani	
23.		Cantitatea de alcool consumată (anterior sau la moment)	1. 1-2 unit alcool / la o administrare 2. Mai mult 1-2 unit alcool / la o administrare
24.	Istoricul bolii:	Durata bolii, ani	
25.		Recidive, acutizări ale patologiei rinosinuzale	0. Nu 1. Da
26.		Frecvența recidivelor (Nr)	
27.	Tratamente anterioare	Tratament conservator al patologiei rinosinuzale	0. Nu 1. Da
28.		Antibioticoterapie	0. Nu 1. Da
29.		Durata tratamentului, zile	
30.		Vasoconstrictoare	0. Nu 1. Da
31.		Denumirea vasoconstrictoare	1. Nafazolina 2. Xilometazolina 3. Oximetazolina 4. Efedrina 5. Pseudoefedrina 6. Combinate
32.		Durata ultimului tratament, zile	
33.		Perioada tratamentului	1. ultimele 2 săptămâni

			2. ultimele 4 săptămâni 3. cu 3 luni în urmă 4. cu 6 luni în urmă 5. mai mult de 6 luni în urmă
34.		Irigatii cu soluții saline	0. Nu 1. Da
35.		Antialergice	0. Nu 1. Da
36.		Durata tratamentului, zile	
37.		Antiinflamatoare nesteroidiene	0. Nu 1. Da
38.		Durata tratamentului, zile	
39.		Antiinflamatoare steroidiene topice	0. Nu 1. Da
40.		Denumirea AIS topic	1. Mometazon 2. Fluticazon 3. Beclometazon 4. Betametazon 5. Alte
41.		Durata tratamentului, zile	
42.		Perioada tratamentului	1. ultimele 2 săptămâni 2. ultimele 4 săptămâni 3. cu 3 luni în urmă 4. cu 6 luni în urmă 5. mai mult de 6 luni în urmă
43.		Antiinflamatoare steroidiene sistemice	0. Nu 1. Da
44.		Durata tratamentului, zile	
45.		Mucolitice	0. Nu 1. Da
46.		Durata tratamentului, zile	
47.		Perioada tratamentului	1. ultimele 2 săptămâni 2. ultimele 4 săptămâni 3. cu 3 luni în urmă 4. cu 6 luni în urmă 5. mai mult de 6 luni în urmă
48.		Antioxidante	0. Nu 1. Da
49.		Durata tratamentului, zile	
50.		Perioada tratamentului	1. ultimele 2 săptămâni 2. ultimele 4 săptămâni 3. cu 3 luni în urmă 4. cu 6 luni în urmă 5. mai mult de 6 luni în urmă
51.		Intervenții chirurgicale rinosinuzale în anamneză	0. Nu 1. Da
52.		Tipul intervenției rinosinuzale	1. Septoplastia / Rinoseptoplastia 2. Polipotomia clasică 3. Polipotomia endoscopică (Etmoidotomia) 4. Antrostomia 5. Frontotomia/Trepanopuncția frontală 6. Intervenție asupra cornetelor nazale 7. Combinate
53.		Tipul intervenției RS combinate	
54.	Acuze	Obstrucție nazală	0. Nu 1. Da
55.		Rinoree anterioară	0. Nu 1. Da
56.		Rinoree posteroară	0. Nu 1. Da
57.		Eliminări vâscoase din nas	0. Nu 1. Da
58.		Senzatie de plenitudine facială/nazală	0. Nu 1. Da
59.		Durere facială	0. Nu 1. Da
60.		Cefalee	0. Nu 1. Da
61.		Cefalee - localizare	1. Difuză 2. Localizată
62.		Rinolalie	0. Nu 1. Da
63.		Deregări de olfacție/gust	0. Nu 1. Da
64.		Deregări de olfacție	1. Anosmie 2. Hiposmie 3. Hiperosmie 4. Parosmie 5. Cacosmie
65.		Tuse	0. Nu 1. Da
66.		Stranut	0. Nu 1. Da
67.		Senzatie de urechi „astupate”	0. Nu 1. Da
68.		Durere în urechi	0. Nu 1. Da
69.		Ameteala	0. Nu 1. Da
70.		Deregarea somnului	0. Nu 1. Da
71.		Treziri nocturne	0. Nu 1. Da

72.		Dificultatea de a adormi	0. Nu 1. Da
73.		Lipsa somnului bun nocturn	0. Nu 1. Da
74.		Trezire cu senzație de oboseală	0. Nu 1. Da
75.		Fatigabilitate	0. Nu 1. Da
76.		Sforait nocturn	0. Nu 1. Da
77.		Altele	
78.	Severitatea simptomatologiei prin scala VAS	Obstrucția nazală (de la 0 la 10)	
79.		Rinoreea (de la 0 la 10)	
80.		Tulburările de miros – anosmia/hiposmia (de la 0 la 10)	
81.	Examen clinic ORL: Rinoscopia	Mucoasa nazală	1. Normală 2. Palidă 3. Hiperemiată 4. Edemată 5. Hipertrofiată 6. Atrofiată
82.		Eliminari în fosele nazale	0. Absente 1. Seroase 2. Mucoase 3. Purulente 4. Muco-purulente 5. Sangvinolente
83.		Septul nazal deviat	0. Nu 1. Da
84.		Septul nazal deviat	1. Pinten 2. Cristă 3. Pinten și cristă 4. Sept deviat în forma C 5. Sept deviat în forma S
85.		Cometele nazale inferioare	1. Normale 2. Hipertrofiate
86.	Scorul endoscopic nazal Lund-Kennedy	Polipi dreapta	0. Absenți 1. Polipi numai în meatul mijlociu 2. Polipi dincolo de meatul mijlociu, dar care nu blochează complet nasul 3. Polipi ce blochează complet nasul
87.		Polipi stânga	0. Absenți 1. Polipi numai în meatul mijlociu 2. Polipi dincolo de meatul mijlociu, dar care nu blochează complet nasul 3. Polipi ce blochează complet nasul
88.		Edem al mucoasei rinosinuzale dreapta	0. Absent 1. Mediu 2. Sever
89.		Edem al mucoasei rinosinuzale stânga	0. Absent 1. Mediu 2. Sever
90.		Rinoree dreapta	0. Nu 1. Transparentă, apoasă 2. Vâscoasă, purulentă
91.		Rinoree stânga	0. Nu 1. Transparentă, apoasă 2. Vâscoasă, purulentă
92.		Scorul total	
93.	Scorul CT Lund-Mackay	Sinusul maxilar drept	0. Fără îngroșarea mucoasei 1. Opacifiere parțială 2. Opacifiere totală
94.		Sinusul maxilar stâng	0. Fără îngroșarea mucoasei 1. Opacifiere parțială 2. Opacifiere totală
95.		Etmoidul anterior drept	0. Fără îngroșarea mucoasei 1. Opacifiere parțială 2. Opacifiere totală
96.		Etmoidul anterior stâng	0. Fără îngroșarea mucoasei 1. Opacifiere parțială 2. Opacifiere totală
97.		Etmoidul posterior drept	0. Fără îngroșarea mucoasei 1. Opacifiere parțială 2. Opacifiere totală

98.		Etmoidul posterior stâng	0. Fără îngroșarea mucoasei 1. Opacifiere parțială 2. Opacifiere totală
99.		Sinusul sfenoid drept	0. Fără îngroșarea mucoasei 1. Opacifiere parțială 2. Opacifiere totală
100.		Sinusul sfenoid stâng	0. Fără îngroșarea mucoasei 1. Opacifiere parțială 2. Opacifiere totală
101.		Sinusul frontal drept	0. Fără îngroșarea mucoasei 1. Opacifiere parțială 2. Opacifiere totală
102.		Sinusul frontal stâng	0. Fără îngroșarea mucoasei 1. Opacifiere parțială 2. Opacifiere totală
103.		Complexul osteo-meatal drept	0. Fără îngroșarea mucoasei 1. Opacifiere totală
104.		Complexul osteo-meatal stâng	0. Fără îngroșarea mucoasei 1. Opacifiere totală
105.		Scorul total	
106.	Offactometria semicantitativă (după Terry Davidson)	Offactometria	1. Normosmia 2. Hiposmia 3. Anosmia
107.	Categorizarea histologică a polipilor nazali	Polipi alergici, cu infiltrat eozinofilic	1. Polipi alergici, cu infiltrat eozinofilic 2. Polipi fibro-inflamatori cu infiltrat inflamator cronic (predominant limfocitar) 3. Polipi cu hiperplazie marcată a glandelor sero-mucoase
108.	Markerii serici ai Stresului oxidativ	Dialdehida malonică	
109.		AOPP	
110.		Superoxid dismutaza SOD	
111.		AAT Cuprac	
112.		Catalaza	
113.		Glutathionreductaza	
114.		Glutathion-S-transferaza	
115.		Glutathionul	
116.		Glutathion-peroxidaza	
117.		NO	
118.	Markerii tisulari ai Stresului oxidativ	Dialdehida malonică	
119.		AOPP	
120.		Superoxid dismutaza SOD	
121.		AAT Cuprac	
122.		Catalaza	
123.		Glutathionreductaza	
124.		Glutathion-S-transferaza	
125.		Glutathion-peroxidaza	
126.		NO	
127.	Markerii inflamatori serici	IL-6	
128.	Markerii inflamatori tisulari	TNF-α	
129.		TGF-β	
130.		IL-1β	
131.		IL-10	

Persoana care a examinat/interogat/completat chestionarul

Data

Chestionarul SNOT-22

I.D.: _____

SINO-NASAL OUTCOME TEST (SNOT-22)

DATA: _____

Mai jos veți găsi o listă de simptome și consecințe sociale/emoționale ale rinosinuzitei Dvs. Ne-am dori să cunoaștem mai mult despre această boală și vom fi foarte recunoscători, dacă ați răspunde la următoarele întrebări, cât mai exact posibil. Nu există răspunsuri corecte sau greșite și doar Dvs. puteți să ne oferiți informații despre boală. Vă rugăm să evaluați problemele Dvs. în ultimele două săptămâni. Vă mulțumim pentru participare. Nu ezitați să cereți ajutor, dacă aveți dificultăți la completarea chestionarului.

1. Având în vedere cât de severă este problema Dvs. și cât de des se întâmplă ea, vă rugăm să evaluați fiecare item de mai jos cu privire la manifestarea sa "rea", încercuind numărul, care corespunde stării Dvs., folosind această scală: →	Nu există problemă	Problemă nesemnificativă	Problemă mică sau ușoară	Problemă moderată	Problemă severă	Problemă "mai rea nu poate fi"	5 itemi cei mai importanți
1. Necesitatea de a sufla nasul	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
2. Blocarea nasului	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
3. Strănutul	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
4. Nasul curge	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
5. Tusea	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
6. Eliminări nazale posterioare (în gât)	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
7. Eliminări vâscoase din nas	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
8. Senzație de urechi „astupate”	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
9. Amețeală	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
10. Durere în ureche	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
11. Presiune/durere facială	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
12. Micșorarea simțului de miros/gust	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
13. Dificultatea de a adormi	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
14. Treziri nocturne	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
15. Lipsa somnului bun nocturn	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
16. Trezirea cu senzație de oboseală	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
17. Fatigabilitate (oboseală)	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
18. Productivitate redusă	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
19. Concentrație redusă	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
20. Frustrat / agitat / iritabil	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
21. Stare de tristețe / mîhnire	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
22. Senzație de jenă / neîndemnare	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>

2. Vă rugăm să marcați cei mai importanți itemi, care afectează sănătatea dumneavoastră (maxim 5 itemi) _____ ↑

ANEXA 2. Caracteristica loturilor de studiu

Tabelul A 2.1. Caracteristica lotului general de studiu

Parametri	Valoare / N	%
Vârsta (ani), Media±SD	40.88±14.43	
Sexul (bărbați/femei)	56/30	65.1/34.9
Domiciliu (urban/rural)	35/51	40.7/59.3
Fumători (da/nu)	30/56	34.9/65.1
Canitatea curentă țigări/zi, Media±SD	6,67±7,92	
Durata fumatului (ani), Media±SD	8.36±8.64	
Durata bolii (ani), Media±SD	6.57±5.19	
Recidive (Nr), Media±SD	2.28±1.72	
Tratament conservator	86	100
Utilizarea vasoconstrictoarelor	86	100
Tipul de vasoconstrictor, N		
• Nafazolină	14	16.3
• Xilometazolină	33	38.4
• Oximetazolină	4	4.7
• Combinate	1	1.2
• Mai multe tipuri	34	39.5
Intervenții chirurgicale rinosinuzale în anamneză (da/nu)	26/60	30.2/69.8
Tipul intervenției rinosinuzale		
• septoplastia	6	23.1
• polipotomia clasică	9	34.6
• polipotomia endoscopică	4	15.4
• antrostomia	2	7.7
• intervenție asupra cornetelor	3	11.5
• combinate	2	7.7
Obstrucția nazală VAS (cm), Media±SD	7.99±1.02	
Rinoreea VAS (cm), Media±SD	5.97±2.49	
Tulburări olfactive VAS (cm), Media±SD	4.85±3.92	
Scor endoscopic Lund-Kennedy, Media±SD	8.51±2.12	
Scor CT Lund-Mckay, Media±SD	14.23±3.415	
Scor total SNOT-22, Media±SD	56.29±16.46	

Notă: SD – deviația standard; VAS – Visual Analog Scale; SNOT 22 – SinoNasal Outcome Test-22;

ANEXA 3. Estimarea statutului oxidant/antioxidant și profilului citokinic

Tabelul A 3.1. Nivelul seric și tisular al parametrilor ce evaluează statutul oxidant în loturile de studiu

Parametri	Lot de cazuri (N ₁ =43)	Lot de control (N ₂ =43)	Valoarea p
MDA serică, μM/L	13,07±0,33	11,58±0,22	0,001 [†]
MDA tisulară, μM/g.prot.	1346,33±50,59	797,38±39,57	<0,001 [†]
AOPP serice, μM/L	19,14±1,12	12,73±0,76	<0,001 [†]
AOPP tisulare, μM/g.prot.	643,28±49,64	378,14±22,30	<0,001 [*]

Notă: Concentrația parametrilor evaluați este prezentată prin media±ES; Testul statistic aplicat: * - independent sample T-test; † - Mann Whitney-U test.

Tabelul A 3.2. Activitatea serică și tisulară a parametrilor ce evaluează statutul antioxidant în loturile de studiu

Parametri	Lot de cazuri (N ₁ =41)	Lot de control (N ₂ =41)	Valoarea p
AAOT serică CUPRAC, mM/L	0,56±0,34	1,29±0,16	<0.001 [†]
AAOT tisulară CUPRAC, μM/g. prot.	24,19±1,38	44,86±2,83	<0.001 [*]
SOD serică, U.C	697,45±22,28	905,68±26,54	<0,001 [*]
SOD tisulară, U.C/g.prot.	6,39±0,36	9,49±0,46	<0,001 [*]
CAT serică, μM/s/L	8,22±0,24	10,79±0,37	<0.001 [*]
CAT tisulară, nM/s/g.prot.	155,52±11,24	276,83±17,98	<0.001 [†]
GSH seric, μM/L	3,91±0,14	4,74±0,16	<0.001 [†]
GPO serică, nM/s/L	227,74±10,70	329,84±15,30	<0,001 [*]
GPO tisulară, μM/s/g.țesut	4,51±0,32	16,84±0,86	<0,001 [*]
GST serică, nM/s/L	7,84±0,48	12,50±0,83	<0.001 [†]
GST tisulară, μM/s/g.prot.	445,06±33,66	729,04±51,87	<0,001 [*]
GR serică, nM/s/L	374,75±10,44	424,68±10,56	<0.001 [†]
GR tisulară, nM/s/g.prot.	29,26±1,50	50,32±1,98	<0,001 [*]

Notă: Concentrația parametrilor evaluați este prezentată prin media±ES; Testul statistic aplicat: * - independent sample T-test; † - Mann Whitney-U test.

Tabelul A 3.3. Tabel de contingență 2x2, reprezentând ponderea expușilor și neexpușilor la factorul de risc activitatea oxidantă locală în loturile de studiu

		Lotul de pacienți		Total
		Caz	Control	
Activitatea oxidantă crescută	<i>N</i>	37	8	45
	<i>N așteptat</i>	22,5	22,5	45,0
	%	82,2%	17,8%	100,0%
Activitatea oxidantă normală	<i>N</i>	6	35	41
	<i>N așteptat</i>	20,5	20,5	41,0
	%	14,6%	85,4%	100,0%
Total	<i>N</i>	43	43	86
	<i>N așteptat</i>	43,0	43,0	86,0
	%	50,0%	50,0%	100,0%

Tabelul A 3.4. Tabel de contingență 2x2, reprezentând ponderea expușilor și neexpușilor la factorul de risc activitatea antioxidantă locală în loturile de studiu

		Lotul de pacienți		Total
		Caz	Control	
Activitatea antioxidantă normală	<i>N</i>	7	29	36
	<i>N așteptat</i>	18,0	18,0	36,0
	%	19,4%	80,6%	100,0%
Activitatea antioxidantă deficitară	<i>N</i>	36	14	50
	<i>N așteptat</i>	25,0	25,0	50,0
	%	72,0%	28,0%	100,0%
Total	<i>N</i>	43	43	86
	<i>N așteptat</i>	43,0	43,0	86,0
	%	50,0%	50,0%	100,0%

Tabelul A 3.5. Descrierea regresiei logistice cu privire la factorii probabili de risc în RSCP

	Coeficient B	ES	Criteriul Wald (χ^2)	p	OR	95% CI pentru OR
Activitatea oxidantă	3,773	0,812	21,603	<0,001	43,509	8,864-213,572
Activitatea antioxidantă	-2,634	0,758	12,078	0,001	0,072	0,016-,317
Domiciliu	1,136	0,797	2,030	0,154	3,115	0,653-14,866
Fumat	0,606	0,772	0,617	0,432	1,833	0,404-8,316
Noxe profesionale	0,934	0,777	1,443	0,230	2,544	0,554-11,668
Constanta	-1,701	1,20	2,010	0,156	0,182	

Tabelul A 3.6. Concentrația serică și tisulară de NO și NO₂⁻+NO₃⁻ în loturile de studiu

Parametri	Lot de cazuri (N ₁ =43)	Lot de control (N ₂ =43)	Valoarea p
NO seric, μM/L	44,08±1,53	41,87±1,53	0,309*
NO tisular, μM/g.prot.	0,77±0,06	1,94±0,11	<0,001 [†]
NO ₂ ⁻ +NO ₃ ⁻ seric, μM/L	62,50±1,81	61,72±1,72	0,574 [†]
NO ₂ ⁻ +NO ₃ ⁻ tisular, μM/g.prot.	1,11±0,06	2,67±0,12	<0,001 [†]

Notă: Concentrația de NO și NO₂⁻+NO₃⁻ este prezentată prin media±ES; Testul statistic aplicat: * - independent sample T-test; [†] - Mann Whitney-U test.

Tabelul A 3.7. Concentrația citokinelor proinflamatorii în loturile de studiu

Parametri	Lot de cazuri (N ₁ =43)	Lot de control (N ₂ =43)	Valoarea p
IL-6 serică, pg/ml	99,48±2,28	89,20±1,60	0,004†
IL-1β tisulară, pg/g.prot.	0,18±0,008	0,11±0,004	<0,001*
TNF-α tisular, pg/g.prot.	1,39±0,11	0,45±0,04	<0,001*

Notă: Concentrația citokinelor este prezentată prin media±ES; Testul statistic aplicat: * - independent sample T-test; † - Mann Whitney-U test.

Tabelul A 3.8. Concentrația citokinelor antiinflamatorii în loturile de studiu

Parametri	Lot de cazuri (N ₁ =43)	Lot de control (N ₂ =43)	Valoarea p
IL-10 tisulară, pg/g.prot.	1,59±0,10	0,85±0,09	<0,001*
TGF-β1 tisular, pg/g.prot.	0,93±0,03	0,63±0,02	<0,001†

Notă: Concentrația citokinelor este prezentată prin media±ES; Testul statistic aplicat: * - independent sample T-test; † - Mann Whitney-U test.

ANEXA 4. Analiza corelațională dintre manifestările clinice și indicii de laborator

Tabelul A 4.1. Frecvența simptomatologiei în loturile de studiu

Parametri	Lot de cazuri (N ₁ =43)	Lot de control (N ₂ =43)	p	χ ²
	N (%)			
Obstrucție nazală	43 (100)	43 (100)	1,0	0
Rinoree anterioară	10 (23,3)	12 (27,9)	0,621	0,244
Rinoree posterioară	42 (97,7)	34 (79,1)	0,007	7,242
Eliminări vâscoase nazale	38 (88,4)	29 (67,4)	0,019	5,472
Rinolalie	29 (67,4)	6 (14,0)	<0,001	25,487
Senzație de plenitudine nazală/facială	30 (69,8)	14 (32,6)	0,001	11,913
Durere facială	9 (20,9)	3 (7,0)	0,062	3,486
Cefalee	31 (72,1)	30 (69,8)	0,812	0,056
Tulburări de miros/gust	39 (90,7)	18 (41,9)	<0,001	22,944
Tuse	10 (23,3)	22 (51,2)	0,007	7,167
Senzație de urechi „astupate”	30 (69,8)	24 (55,8)	0,181	1,792
Durere de urechi	4 (9,3)	10 (23,3)	0,080	3,071
Dereglarea somnului	40 (93,0)	39 (90,7)	0,693	0,156
Treziri nocturne	38 (88,4)	34 (79,1)	0,243	1,365
Dificultate de a adormi	31 (72,1)	34 (79,1)	0,451	0,567
Lipsa somnului bun nocturn	36 (83,7)	36 (83,7)	1,0	0
Trezire cu senzație de oboseală	32 (74,4)	32 (74,4)	1,0	0
Sforăit nocturn	43 (100)	38 (88,4)	0,021	5,309

Notă: Testul statistic aplicat pentru compararea loturilor de studiu: χ²

Tabelul A 4.2. Analiza corelațională a severității RSCP, apreciate subiectiv și datele obiective

		VAS obstrucți a nazală	VAS rinoree	VAS tulburari de miros	Scorul SNOT-22	Scorul L-K	Scorul L-M
VAS pentru obstrucția nazală	Pearson	1	0,302*	0,438**	0,530**	0,533**	0,610**
	p		0,049	0,003	<0,001	<0,001	<0,001
VAS pentru rinoree	Pearson	0,302*	1	0,263	0,255	0,256	0,442**
	p	0,049		0,088	0,098	0,097	0,003
VAS pentru tulburari de miros	Pearson	0,438**	0,263	1	0,384*	0,598**	0,302*
	p	0,003	0,088		0,011	<0,001	0,049
Scorul SNOT-22	Pearson	0,530**	0,255	0,384	1	0,338*	0,313*
	p	<0,001	0,098	0,011		0,027	0,041
Scorul Lund- Kennedy	Pearson	0,533**	0,256	0,598**	0,338*	1	0,345*
	p	<0,001	0,097	<0,001	0,027		0,023
Scorul Lund- Mackay	Pearson	0,610**	0,442**	0,302*	0,313*	0,345*	1
	p	<0,001	0,003	0,049	0,041	0,023	

Notă: Scorul L-K – scorul endoscopic Lund-Kennedy; Scorul L-M – scorul imagistic CT Lund-Mackay;

** - corelația e semnificativă pentru p 0,01; * - corelația e semnificativă pentru p 0,05.

Tabelul A 4.3. Analiza corelațională dintre unele manifestări clinice și nivelul seric și tisular de MDA la pacienții din lotul cazurilor

		<i>VAS obstrucți a nazală</i>	<i>VAS tulburari de miros</i>	<i>Scorul SNOT-22</i>	<i>Scorul L-K</i>	<i>MDA serică</i>	<i>MDA tisulară</i>
<i>VAS pentru obstrucția nazală</i>	Pearson	1	0,438**	0,530**	0,533**	0,179	0,427**
	p		0,003	<0,001	<0,001	0,251	0,041
<i>VAS pentru tulburari de miros</i>	Pearson	0,438**	1	0,384*	0,598**	0,073	0,412**
	p	0,003		0,011	<0,001	0,642	0,006
<i>Scorul SNOT- 22</i>	Pearson	0,530**	0,384*	1	0,338*	0,066	0,470**
	p	<0,001	0,011		0,027	0,675	0,001
<i>Scorul Lund- Kennedy</i>	Pearson	0,533**	0,598**	0,338*	1	-0,10	0,248
	p	<0,001	<0,001	0,027		0,951	0,109
<i>MDA serică</i>	Pearson	0,179	0,073	0,066	-0,10	1	0,103
	p	0,251	0,642	0,675	0,951		0,511
<i>MDA tisulară</i>	Pearson	0,427**	0,412**	0,470**	0,248	0,103	1
	p	0,041	0,006	0,001	0,109	0,511	

Notă: MDA – dialdehida malonică; ** - corelația e semnificativă pentru p 0,01; * - corelația e semnificativă pentru p 0,05.

Tabelul A 4.4. Analiza corelațională dintre unele manifestări clinice și activitatea serică și tisulară a SOD la pacienții din lotul cazurilor

		<i>VAS obstrucți a nazală</i>	<i>VAS tulburari de miros</i>	<i>Scorul SNOT-22</i>	<i>Scorul L-K</i>	<i>SOD serică</i>	<i>SOD tisulară</i>
<i>VAS pentru obstrucția nazală</i>	Pearson	1	0,438**	0,530**	0,533**	0,005	-0,358
	p		0,003	<0,001	<0,001	0,975	0,018
<i>VAS pentru tulburari de miros</i>	Pearson	0,438**	1	0,384*	0,598**	0,103	-0,409**
	p	0,003		0,011	<0,001	0,512	0,007
<i>Scorul SNOT- 22</i>	Pearson	0,530**	0,384*	1	0,338*	-0,164	-0,456**
	p	<0,001	0,011		0,027	0,294	0,002
<i>Scorul Lund- Kennedy</i>	Pearson	0,533**	0,598**	0,338*	1	0,250	-0,337*
	p	<0,001	<0,001	0,027		0,106	0,027
<i>SOD serică</i>	Pearson	0,005	0,103	-0,164	0,250	1	0,327*
	p	0,975	0,512	0,294	0,106		0,032
<i>SOD tisulară</i>	Pearson	-0,358	-0,409**	-0,456**	-0,337*	0,327*	1*
	p	0,018	0,007	0,002	0,027	0,032	

Notă: SOD – superoxidismutaza; ** - corelația e semnificativă pentru p 0,01; * - corelația e semnificativă pentru p 0,05.

Tabelul A 4.5. Analiza corelațională dintre unele manifestări clinice și activitatea serică și tisulară a CAT la pacienții din lotul cazurilor

		VAS obstrucția nazală	VAS tulburari de miros	Scorul SNOT-22	Scorul L-K	CAT serică	CAT tisulară
VAS pentru obstrucția nazală	Pearson	1	0,438**	0,530**	0,533**	0,136	-0,191
	p		0,003	<0,001	<0,001	0,384	0,221
VAS pentru tulburari de miros	Pearson	0,438**	1	0,384*	0,598**	0,024	-0,146
	p	0,003		0,011	<0,001	0,877	0,350
Scorul SNOT- 22	Pearson	0,530**	0,384*	1	0,338*	-0,139	-0,372
	p	<0,001	0,011		0,027	0,373	0,014
Scorul Lund- Kennedy	Pearson	0,533**	0,598**	0,338*	1	0,091	-0,001
	p	<0,001	<0,001	0,027		0,560	0,996
CAT serică	Pearson	0,136	0,024	-0,139	0,091	1	0,05
	p	0,384	0,877	0,373	0,560		0,973
CAT tisulară	Pearson	-0,191	-0,146	-0,372	-0,001	0,05	1
	p	0,221	0,350	0,014	0,996	0,973	

Notă: CAT – catalaza; ** - corelația e semnificativă pentru p 0,01; * - corelația e semnificativă pentru p 0,05.

Tabelul A 4.6. Analiza corelațională dintre unele manifestări clinice și nivelul seric și tisular de NO la pacienții din lotul cazurilor

		VAS obstrucția nazală	VAS tulburari de miros	Scorul SNOT-22	Scorul L-K	NO seric	NO tisular
VAS pentru obstrucția nazală	Pearson	1	0,438**	0,530**	0,533**	-0,013	-0,385
	p		0,003	<0,001	<0,001	0,933	0,011
VAS pentru tulburari de miros	Pearson	0,438**	1	0,384*	0,598**	0,033	-0,527
	p	0,003		0,011	<0,001	0,834	<0,001
Scorul SNOT- 22	Pearson	0,530**	0,384*	1	0,338*	-0,010	-0,165
	p	<0,001	0,011		0,027	0,950	0,290
Scorul Lund- Kennedy	Pearson	0,533**	0,598**	0,338*	1	-0,041	-0,636
	p	<0,001	<0,001	0,027		0,794	<0,001
NO seric	Pearson	-0,013	0,033	-0,010	-0,041	1	0,058
	p	0,933	0,834	0,950	0,794		0,710
NO tisular	Pearson	-0,385	-0,527	-0,165	-0,636	0,058	1*
	p	0,011	<0,001	0,290	<0,001	0,710	

Notă: ** - corelația e semnificativă pentru p 0,01; * - corelația e semnificativă pentru p 0,05.

Tabelul A 4.7. Analiza corelațională dintre citokinele proinflamatorii și aspectele clinice subiective ale pacienților cu RSCP

		<i>Obstrucția nazală</i>	<i>Tulburări de miros</i>	<i>Scor SNOT-22</i>	<i>IL-6 serică</i>	<i>TNF-α tisular</i>	<i>IL-1β tisulară</i>
<i>Obstrucția nazală</i>	Pearson	1	0,438**	0,530**	0,613**	0,571**	0,203
	p		0,003	<0,001	<0,001	<0,001	0,192
<i>Tulburări de miros</i>	Pearson	0,438**	1	0,384*	0,331*	0,259	0,303*
	p	0,003		0,011	0,030	0,093	0,048
<i>Scor SNOT-22</i>	Pearson	0,530**	0,384*	1	0,343*	0,373*	0,210
	p	<0,001	0,011		0,024	0,014	0,176
<i>IL-6 serică</i>	Pearson	0,613**	0,331*	0,343*	1	0,697**	0,374*
	p	<0,001	0,030	0,024		<0,001	0,013
<i>TNF-α tisular</i>	Pearson	0,571**	0,259	0,373*	0,697**	1	0,325*
	p	<0,001	0,093	0,014	<0,001		0,034
<i>IL-1β tisulară</i>	Pearson	0,203	0,303*	0,210	0,374*	0,325*	1
	p	0,192	0,048	0,176	0,013	0,034	

Notă: ** - corelația e semnificativă pentru p 0,01; * - corelația e semnificativă pentru p 0,05.

Tabelul A 4.8. Analiza corelațională dintre citokinele antiinflamatorii și aspectele clinice subiective ale pacienților cu RSCP

		<i>Obstrucția nazală</i>	<i>Tulburări de miros</i>	<i>Scor SNOT-22</i>	<i>TGF-β tisular</i>	<i>IL-10 tisular</i>
<i>Obstrucția nazală</i>	Pearson	1	0,438**	0,530**	0,522**	0,009
	p		0,003	<0,001	<0,001	0,956
<i>Tulburări de miros</i>	Pearson	0,438**	1	0,384*	0,388*	-0,205
	p	0,003		0,011	0,010	0,188
<i>Scor SNOT-22</i>	Pearson	0,530**	0,384*	1	0,157	-0,131
	p	<0,001	0,011		0,314	0,404
<i>TGF-β tisular</i>	Pearson	0,522**	0,388*	0,157	1	0,038
	p	<0,001	0,010	0,314		0,808
<i>IL-10 tisular</i>	Pearson	0,009	-0,205	-0,131	0,038	1
	p	0,956	0,188	0,404	0,808	

Notă: ** - corelația e semnificativă pentru p 0,01; * - corelația e semnificativă pentru p 0,05.

Tabelul A 4.9. Analiza corelațională dintre citokinele proinflamatorii și aspectele clinice obiective ale pacienților cu RSCP

		<i>Scor Lund-Kennedy</i>	<i>Scor Lund-Mackay</i>	<i>IL-6 serică</i>	<i>TNF-α tisular</i>	<i>IL-1β tisular</i>
<i>Scor Lund-Kennedy</i>	Pearson	1	0,345*	0,490**	0,446**	0,287
	p		0,023	0,001	0,003	0,062
<i>Scor Lund-Mackay</i>	Pearson	0,345*	1	0,294	0,517**	0,102
	p	0,023		0,056	<0,001	0,514
<i>IL-6 serică</i>	Pearson	0,490**	0,294	1	0,697**	0,374*
	p	0,001	0,056		<0,001	0,013
<i>TNF-α tisular</i>	Pearson	0,446**	0,517**	0,697**	1	0,325*
	p	0,003	<0,001	<0,001		0,034
<i>IL-1β tisular</i>	Pearson	0,287	0,102	0,374*	0,325*	1
	p	0,062	0,514	0,013	0,034	

Notă: ** - corelația e semnificativă pentru p 0,01; * - corelația e semnificativă pentru p 0,05.

Tabelul A 4.10. Analiza corelațională dintre citokinele antiinflamatorii și aspectele clinice obiective ale pacienților cu RSCP

		<i>Scor Lund-Kennedy</i>	<i>Scor Lund-Mackay</i>	<i>TGF-β tisular</i>	<i>IL-10 tisulară</i>
<i>Scor Lund-Kennedy</i>	Pearson	1	0,345*	0,414**	-0,264
	p		0,023	0,006	0,087
<i>Scor Lund-Mackay</i>	Pearson	0,345*	1	0,527**	-0,073
	p	0,023		<0,001	0,643
<i>TGF-β tisular</i>	Pearson	0,414**	0,527**	1	0,038
	p	0,006	<0,001		0,808
<i>IL-10 tisulară</i>	Pearson	-0,264	-0,073	0,038	1
	p	0,087	0,643	0,808	

Notă: ** - corelația e semnificativă pentru p 0,01; * - corelația e semnificativă pentru p 0,05.

Tabelul A 4.11. Analiza corelațională dintre citokinele proinflamatorii și markerii stresului oxidativ la pacienții cu RSCP

		<i>MDA tisulară</i>	<i>SOD tisulară</i>	<i>NO tisular</i>	<i>IL-6 serică</i>	<i>TNF-α tisular</i>	<i>IL-1β tisular</i>
<i>MDA tisulară</i>	Pearson	1	-0,058	-0,366*	0,509**	0,349*	0,198
	p		0,714	0,016	<0,001	0,022	0,203
<i>SOD tisulară</i>	Pearson	-0,058	1	0,258	-0,137	-0,304*	-0,052
	p	0,714		0,095	0,382	0,047	0,741
<i>NO tisular</i>	Pearson	-0,366*	0,258	1	-0,339*	-0,299	-0,263
	p	0,016	0,095		0,026	0,052	0,089
<i>IL-6 serică</i>	Pearson	0,509**	-0,137	-0,339*	1	0,697**	0,374*
	p	<0,001	0,382	0,026		<0,001	0,013
<i>TNF-α tisular</i>	Pearson	0,349*	-0,304*	-0,299	0,697**	1	0,325*
	p	0,022	0,047	0,052	<0,001		0,034
<i>IL-1β tisular</i>	Pearson	0,198	-0,052	-0,263	0,374*	0,325*	1
	p	0,203	0,741	0,089	0,013	0,034	

Notă: ** - corelația e semnificativă pentru p 0,01; * - corelația e semnificativă pentru p 0,05.

Tabelul A 4.12. Analiza corelațională dintre citokinele antiinflamatorii și markerii stresului oxidativ la pacienții cu RSCP

		<i>MDA tisulară</i>	<i>SOD tisulară</i>	<i>NO tisular</i>	<i>TGF-β tisular</i>	<i>IL-10 tisular</i>
<i>MDA tisulară</i>	Pearson	1	-0,058	-0,366*	0,223	-0,059
	p		0,714	0,016	0,150	0,708
<i>SOD tisulară</i>	Pearson	-0,058	1	0,258	-0,432**	0,022
	p	0,714		0,095	0,004	0,886
<i>NO tisular</i>	Pearson	-0,366*	0,258	1	-0,463**	0,165
	p	0,016	0,095		0,002	0,290
<i>TGF-β tisular</i>	Pearson	0,223	-0,432**	-0,463**	1	0,038
	p	0,150	0,004	0,002		0,808
<i>IL-10 tisular</i>	Pearson	-0,059	0,022	0,165	0,038	1
	p	0,708	0,886	0,290	0,808	

Notă: ** - corelația e semnificativă pentru p 0,01; * - corelația e semnificativă pentru p 0,05.

ANEXA 5. Aspectul histopatologic cuantificat cu stresul oxidativ și profilul inflamator

Tabelul A 5.1. Concentrația citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii în polipii nazali

Parametri	Polipi alergici (N=11)	Polipi fibro- inflamatori (N=10)	Polipi cu hiperplazia glandelor sero-mucoase (N=3)	Valoarea p
TNF- α , pg/g.prot.	1,00 \pm 0,106	2,295 \pm 0,174	1,482 \pm 0,288	<0,001 [†]
IL-6, pg/ml	92,286 \pm 2,303	118,704 \pm 5,035	99,560 \pm 6,540	<0,001 [*]
IL-1 β , pg/g.prot.	0,170 \pm 0,012	0,201 \pm 0,019	0,157 \pm 0,029	0,274 [*]
TGF- β , pg/g.prot.	0,827 \pm 0,030	1,082 \pm 0,077	1,010 \pm 0,056	0,01 [†]
IL-10, pg/g.prot.	1,021 \pm 0,163	1,75 \pm 0,217	2,308 \pm 0,523	0,004 [†]

Notă: Concentrația citokinelor este prezentată prin media \pm ES; Testul statistic aplicat: * - ANOVA; † - Kruskal-Wallis.

Tabelul A 5.2. Analiza comparativă dintre tipurile de polipi, raportată la nivelul de TNF- α

Compararea între tipul de polipi nazali	Valoarea p
Polipi alergici vs polipi fibro-inflamatori	<0,001
Polipi cu hiperplazie a glandelor sero-mucoase vs polipi fibro-inflamatori	0,174
Polipi alergici vs polipi cu hiperplazie a glandelor sero-mucoase	0,184

Tabelul A 5.3. Analiza comparativă dintre cele tipurile de polipi, raportată la nivelul de TNF- α

Compararea între tipul de polipi nazali	Valoarea p
Polipi alergici vs polipi fibro-inflamatori	<0,001
Polipi cu hiperplazie a glandelor sero-mucoase vs polipi fibro-inflamatori	0,066
Polipi alergici vs polipi cu hiperplazie a glandelor sero-mucoase	0,636

Tabelul A 5.4. Analiza comparativă dintre tipurile de polipi, raportată la nivelul de TGF- β

Compararea între tipul de polipi nazali	Valoarea p
Polipi alergici vs polipi fibro-inflamatori	0,003
Polipi cu hiperplazie a glandelor sero-mucoase vs polipi fibro-inflamatori	0,616
Polipi alergici vs polipi cu hiperplazie a glandelor sero-mucoase	0,137

Tabelul A 5.5. Analiza comparativă dintre tipurile de polipi nazali, raportată la nivelul de IL-10

Compararea între tipul de polipi nazali	Valoarea p
Polipi alergici vs polipi fibro-inflamatori	0,005
Polipi cu hiperplazie a glandelor sero-mucoase vs polipi fibro-inflamatori	0,487
Polipi alergici vs polipi cu hiperplazie a glandelor sero-mucoase	0,009

Tabelul A 5.6. Concentrația markerilor stresului oxidativ în polipii nazali, categorizați după aspectul histopatologic

Parametri	Polipi alergici (N=11)	Polipi fibro- inflamatori (N=10)	Polipi cu hiperplazia glandelor sero-mucoase (N=3)	Valoarea p
MDA, μ M/g.prot.	1241,44 \pm 68,02	1559,98 \pm 136,35	1592,13 \pm 0,029	0,096 [*]
AOPP, μ M/g.prot.	630,95 \pm 75,33	529,50 \pm 98,55	791,41 \pm 69,37	0,334 [*]
SOD, UC/g.prot.	6,87 \pm 0,75	5,63 \pm 0,61	6,00 \pm 0,45	0,419 [*]
AAOT, μ M/g.prot.	22,95 \pm 2,54	23,18 \pm 2,85	25,88 \pm 3,48	0,865 [*]

Notă: Concentrația markerilor este prezentată prin media \pm ES; Testul statistic aplicat: * - ANOVA;

ANEXA 6. Acte de implementare a rezultatelor obținute (Certificate de inovator)





Republica Moldova
Ministerul Sănătății,
Muncii și Protecției Sociale

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5794

Pentru inovația cu titlul

**Metodă de apreciere a permeabilității
ostiumului sinusului maxilar prin cuantificarea
nivelului de oxid nitric la pacienții
cu polipoză nazală**

Inovația a fost înregistrată pe data de **09 noiembrie 2020**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**ISTRATENCO Ala,
CABAC Vasile, VIȘNEVSCHI Anatolie**



09 noiembrie 2020

[Signature]
(semnătură autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății,
Muncii și Protecției Sociale

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5795

Pentru inovația cu titlul
**Metodă de cuantificare a aspectelor
histopatologice ale mucoasei rinosinuzale cu
pattern-ul inflamator și stresul oxidativ la
pacienții cu polipoză nazală**

Inovația a fost înregistrată pe data de **09 noiembrie 2020**
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**ISTRATENCO Ala,
CABAC Vasile, VIȘNEVSCHI Anatolie**



09 noiembrie 2020

(Semnătura autorizată)

ANEXA 7. Acte de implementare a rezultatelor în practică



APROB
Director al IMSP
Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”
Med., conf. cercet.

Oleg CRUDU
21.10.2020

ACTUL DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** METODA DE CUANTIFICARE A SEVERITĂȚII RINOSINUZITEI CRONICE POLIPOASE (RSCP) PRIN EVALUAREA MARKERILOR STRESULUI OXIDATIV ÎN VEDEREA NUANȚĂRII ATITUDINII TERAPEUTICE
2. **Autori:** ISTRATENCO Ala, doctoranda, asist. univ., CABAC Vasile, dr. șt. med., conf. univ., VIȘNEVSCHI Anatolie, dr.hab.șt.med., conf. univ.
3. **Unde și când a fost implementată:** secția de Otorinolaringologie a IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, 2016-2020 aa.
4. **Eficacitatea implementării:** Problema pe care o rezolvă inovația constă în ajustarea medicației pacienților cu RSCP, în special pentru cei cu forme rebele la tratamentul clasic existent, cu recidive frecvente și cu prezența comorbidităților, care determină „dificultatea de a trata” prin determinarea concentrației markerilor stresului oxidativ și corelarea lor cu aspectele clinico-funcționale subiective și obiective;
5. **Rezultatele:** Propunerea se prezintă a fi una utilă în estimarea corelației dintre datele clinice subiective și obiective ale pacienților cu RSCP și valorile markerilor stresului oxidativ, cea ce oferă posibilitatea ajustării tratamentului medicamentos prin includerea pe lângă tratamentul de bază a medicației antioxidante. Propunerea este adresată medicilor otorinolaringologi în gestiunea cărora se pot afla pacienți cu RSCP, în special cei cu recidive frecvente sau care prezintă și alte comorbidități, ce determină „dificultatea de a trata”. Propunerea este utilizată în practica secției de Otorinolaringologie a IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”.

Director adjunct profil chirurgical
dr. șt. med., conf. univ.

Gheorghe Strajescu

Alexandru Popov

Șef secție ORL



APROB
Director al IMSP
Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”
Med., conf. cercet.

Oleg CRUDU
21.10.2020

ACTUL DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** METODĂ DE APECIERE A PERMEABILITĂȚII OSTIUMULUI SINUSULUI MAXILAR PRIN CUANTIFICAREA NIVELULUI DE OXID NITRIC (NO) LA PACIENȚII CU POLIPOZĂ NAZALĂ (PN)
2. **Autori:** ISTRATENCO Ala, doctoranda, asist. univ., CABAC Vasile, dr. șt. med., conf. univ., VIȘNEVSCHI Anatolie, dr.hab.șt.med., conf. univ.
3. **Unde și când a fost implementată:** secția de Otorinolaringologie a IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, 2016-2020 aa.
4. **Eficacitatea implementării:** Problema pe care o rezolvă inovația constă în aprecierea permeabilității ostiumului sinusului maxilar prin cuantificarea nivelului de NO la pacienții cu polipoză nazală pentru îmbunătățirea managementului acestor pacienți, în special al celor cu forme rebele la tratamentul existent, cu recidive frecvente și cu prezența comorbidităților, care determină „dificultatea de a trata”;
5. **Rezultatele:** Propunerea se prezintă a fi utilă în estimarea nivelului de obturare a ostiumului sinusului maxilar de țesutul polipos și mucoasa modificată, care dereglează permeabilitatea acestuia prin blocarea propagării NO din sinusurile maxilare în cavitatea nazală. Corelarea datelor clinico-funcționale cu valorile stresului nitrozativ oferă posibilitatea aprecierii stării actuale a ostiumului pre- și posttratament, contribuind la evidența dinamicii PN, eficacității tratamentului medicamentos/chirurgical. Propunerea este adresată medicilor ORL care tratează PN, fiind utilizată în practica medicală în secția de Otorinolaringologie.

Director adjunct profil chirurgical
dr. șt. med., conf. univ.

Gheorghe Strajescu

Alexandru Popov

Șef secție ORL



MSMPS al RM
Direcția generală asistență socială și sănătate
al Consiliului Municipal Chișinău
IMSP SCM "SFÂNTA TREIME"

Str. A. Russo, 11/1, MD – 2068, mun. Chișinău, Tel/fax.: 0 22 44 11 85
e-mail: scm.sf.treime@gmail.com <http://spital.sf.treime.md/>

APROB

Director al IMSP
Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”
Oleg CRUDU
14 noiembrie 2020



ACTUL
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: **METODĂ DE CUANTIFICARE A ASPECTELOR HISTOPATOLOGICE ALE MUCOASEI RINOSINUZALE CU PATTERN-UL INFLAMATOR ȘI STRESUL OXIDATIV LA PACIENȚII CU POLIPOZĂ NAZALĂ (PN)**
2. **Autori:** ISTRATENCO Ala, doctoranda, asist. univ., CABAC Vasile, dr. șt. med., conf. univ., VIȘNEVSCHI Anatolie, dr. hab. șt. med., conf. univ.
3. **Unde și când a fost implementată:** secția de Otorinolaringologie a IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, 2016-2020 aa.
4. **Eficacitatea implementării:** Din punct de vedere practic, această metodă ar putea pune accentul pe optimizarea tratamentului pacienților cu PN prin includerea remediilor antioxidante ca și adjuvanți pentru prevenirea efectelor de injurie ale radicalilor liberi, pe lângă tratamentul principal, selectat în baza constatării endotipului PN – eozinofilic sau non-eozinofilic;
5. **Rezultatele:** Cuantificarea histopatologică a PN cu pattern-ul inflamator a permis categorizarea polipilor în cei cu inflamația tip 1 – polipii fibro-inflamatori și în cei cu inflamația tip 2 – polipii alergici. Aceasta prezintă interes în tratamentul PN. PN eozinofilică răspunde mai bine la tratamentul cu steroizi vs cea non-eozinofilică, care răspunde mai bine la tratamentul chirurgical. Propunerea are o adresare multidisciplinară, recomandată medicilor ORL, morfopatologi și de laborator, toți conlucrând la alegerea atitudinii optime de tratament. Metoda este utilizată în practica secției de Otorinolaringologie a IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”.

Director adjunct profil chirurgical
dr. șt. med., conf. univ.

Gheorghe Strajescu

Șef secție ORL

Alexandru Popov



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

MD2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29. Tel.: +373 2272-85-85; 40-36-00; 40-35-55. Fax: +3732272-90-33,
<http://www.scr.md/> e-mail: scr@rms.md

Nr. 12/2410 din 14.11.2020
La nr. _____ din _____

APROB

Director al IMSP SCR
„Timofei Moșneaga”
dr. șt. med., conf. univ.



Andrei UNCUȚA
17 noiembrie 2020

ACT
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: **METODĂ DE CUANTIFICARE A ASPECTELOR HISTOPATOLOGICE ALE MUCOASEI RINOSINUZALE CU PATTERN-UL INFLAMATOR ȘI STRESUL OXIDATIV LA PACIENȚII CU POLIPOZĂ NAZALĂ**
2. **Autori:** ISTRATENCO Ala, doctorand, asist. univ., CABAC Vasile, dr. șt. med., conf. univ., VIȘNEVSCHI Anatolie, dr. hab. șt. med., conf. univ.
3. **Unde și când a fost implementată:** Catedra de Otorinolaringologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secția de Chirurgie Funcțională, Fonoaudiologie și Recuperare ORL a IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, perioada 2016-2020.
4. **Eficacitatea implementării:** Din punct de vedere practic, această metodă ar putea pune accentul pe optimizarea tratamentului pacienților cu PN prin includerea remediilor antioxidante ca și adjuvanți pentru prevenirea efectelor de injurie ale radicalilor liberi, pe lângă tratamentul principal, selectat în baza constatării endotipului PN – eozinofilică sau non-eozinofilică;
5. **Rezultatele:** Cuantificarea histopatologică a PN cu pattern-ul inflamator a permis categorizarea polipilor în cei cu inflamația tip 1 – polipii fibro-inflamatori și în cei cu inflamația tip 2 – polipii alergici. Aceasta prezintă interes în tratamentul PN. PN eozinofilică răspunde mai bine la tratamentul cu steroizi vs cea non-eozinofilică, care răspunde mai bine la tratamentul chirurgical. Propunerea are o adresare multidisciplinară, recomandată medicilor ORL, morfopatologi și de laborator, toți conlucrând la alegerea atitudinii optime de tratament. Metoda este utilizată în practică Catedrei de otorinolaringologie, baza clinică IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, secția Chirurgie Funcțională, Fonoaudiologie și Recuperare ORL.
Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Șef secție Chirurgie Funcțională,
Fonoaudiologie și Recuperare ORL
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Sergiu VETRICIAN



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

MD2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29. Tel.: +373 2272-85-85; 40-36-00; 40-35-55. Fax: +3732272-90-33,
<http://www.scr.md>; e-mail: scr@ms.md

Nr. 12/2412 din 14.11.2020
La nr. _____ din _____

APROB
Director al IMSP SCR
„Timofei Moșneaga”
dr. șt. med., conf. univ.
Andrei UNCUȚA
„14” noiembrie 2020

ACT
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** METODĂ DE APRECIERE A PERMEABILITĂȚII OSTIUMULUI SINUSULUI MAXILAR PRIN CUANTIFICAREA NIVELULUI DE OXID NITRIC LA PACIENȚII CU POLIPOZĂ NAZALĂ
2. **Autori:** ISTRATENCO Ala, doctorand, asist. univ., CABAC Vasile, dr. șt. med., conf. univ., VIȘNEVSCHI Anatolie, dr. hab. șt. med., conf. univ.
3. **Unde și când a fost implementată:** Catedra de Otorinolaringologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secția de Chirurgie Funcțională, Fonoaudiologie și Recuperare ORL a IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, perioada 2016-2020.
4. **Eficacitatea implementării:** Problema pe care o rezolvă inovația constă în aprecierea permeabilității ostiului sinusului maxilar prin cuantificarea nivelului de NO la pacienții cu polipoză nazală pentru îmbunătățirea managementului acestor pacienți, în special al celor cu forme rebele la tratamentul existent, cu recidive frecvente și cu prezența comorbidităților, care determină „dificultatea de a trata”.
5. **Rezultatele:** Propunerea se prezintă a fi utilă în estimarea nivelului de obturare a ostiului sinusului maxilar de țesutul polipos și mucoasa modificată, care dereglează permeabilitatea acestuia prin blocarea propagării NO din sinusurile maxilare în cavitatea nazală. Corelarea datelor clinico-funcționale cu valorile stresului nitrozativ oferă posibilitatea aprecierii stării actuale a ostiului pre- și posttratament, contribuind la evidența dinamicii PN, eficacității tratamentului medicamentos/chirurgical. Propunerea este adresată medicilor ORL care tratează PN, fiind utilizată în practica Catedrei de Otorinolaringologie, baza clinică IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, secția Chirurgie Funcțională, Fonoaudiologie și Recuperare ORL.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Șef secție Chirurgie Funcțională,
Fonoaudiologie și Recuperare ORL
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Sergiu VETRICEAN



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

MD2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29. Tel.: +373 2272-85-85; 40-36-00; 40-35-55. Fax: +3732272-90-33,
<http://www.scr.md>; e-mail: scr@ms.md

Nr. 12/2412 din 14.11.2020
La nr. _____ din _____

APROB
Director al IMSP SCR
„Timofei Moșneaga”
dr. șt. med., conf. univ.
Andrei UNCUȚA
„14” noiembrie 2020

ACT
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** METODA DE CUANTIFICARE A SEVERITĂȚII RINOSINUZITEI CRONICE POLIPOASE PRIN EVALUAREA MARKERILOR STRESULUI OXIDATIV ÎN VEDEREA NUANȚĂRII ATITUDINII TERAPEUTICE
2. **Autori:** ISTRATENCO Ala, doctorand, asist. univ., CABAC Vasile, dr. șt. med., conf. univ., VIȘNEVSCHI Anatolie, dr. hab. șt. med., conf. univ.
3. **Unde și când a fost implementată:** Catedra de Otorinolaringologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, secția de Chirurgie Funcțională, Fonoaudiologie și Recuperare ORL a IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, perioada 2016-2020.
4. **Eficacitatea implementării:** Problema pe care o rezolvă inovația constă în ajustarea medicației pacienților cu RSCP, în special pentru cei cu forme rebele la tratamentul clasic existent, cu recidive frecvente și cu prezența comorbidităților, care determină „dificultatea de a trata” prin determinarea concentrației markerilor stresului oxidativ și corelarea lor cu aspectele clinico-funcționale subiective și obiective.
5. **Rezultatele:** Propunerea se prezintă a fi una utilă în estimarea corelației dintre datele clinice subiective și obiective ale pacienților cu RSCP și valorile markerilor stresului oxidativ, cea ce oferă posibilitatea ajustării tratamentului medicamentos prin includerea pe lângă tratamentul de bază a medicației antioxidante. Propunerea este adresată medicilor otorinolaringologi în gestiunea cărora se pot afla pacienți cu RSCP, în special cei cu recidive frecvente sau care prezintă și alte comorbidități, ce determină „dificultatea de a trata”. Propunerea este utilizată în practica Catedrei de otorinolaringologie cu baza clinică la IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, secția Chirurgie Funcțională, Fonoaudiologie și Recuperare ORL.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Șef secție Chirurgie Funcțională,
Fonoaudiologie și Recuperare ORL
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Sergiu VETRICEAN

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata Istratenco Ala, 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.

Istratenco Ala

Semnătura

Data



Curriculum vitae

CV-ul AUTORULUI



Informații personale

Nume/Prenume

Adresă(e)

Telefon(oane)

E-mail(uri)

Naționalitate

Data nașterii

Sex

Istratenco Ala

Or. Chișinău, str. Miorița 1A, MD - 2028, Republica Moldova

(+373 22) 205 426 (serviciu) | Mobil: (+373) 69 61 69 65

alla.istratenco@gmail.com, ala.istratenco@usmf.md

Republica Moldova

17.12.1985

Feminin

Experiența profesională

Perioada

Funcția sau postul ocupat

Activități și responsabilități principale

1 septembrie 2013 – prezent

Asistent universitar

- Activitate didactică cu studenții Facultății de Medicină 1, Medicină 2, Sănătate Publică, Asistență Medicală generală la disciplina de Medicină de laborator, Laborator Clinic, Imunologie;
- Activitate didactică cu rezidenții diferitor specialități în cadrul modulelor conexe la disciplina Medicină de laborator/Imunologie.
- Cercetare științifică medicală; Elaborare de articole;

Numele și adresa angajatorului

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, MD-2004, or. Chișinău, Republica Moldova

Tipul activității sau sectorul de activitate

Învățământ universitar

Perioada

Funcția sau postul ocupat

Activități și responsabilități principale

Numele și adresa angajatorului

Tipul activității sau sectorul de activitate

1 aprilie 2018 – Prezent

Medic otorinolaringolog, medic Audiolog

Asistență medicală otorinolaringologică și audiologică la copii și maturi

IMSP AMT Centru CCD; or. Chisinau, str. 31 August 1989, 63

Asistență medicală otorinolaringologică, audiologică

Perioada

Funcția sau postul ocupat

Activități și responsabilități principale

Numele și adresa angajatorului

Tipul activității sau sectorul de activitate

24 decembrie 2013 – 31 martie 2020

Medic otorinolaringolog de urgență

Asistență medicală otorinolaringologică la copii

Spitalul Clinic Municipal pentru Copii „Valentin Ignatenco”; or. Chisinau, str. Grenoble 149, MD-2019

Asistență medicală otorinolaringologică

Perioada

Funcția sau postul ocupat

Septembrie 2009 – iunie 2013

Medic rezident otorinolaringolog

Activități și responsabilități principale	Asistență medicală otorinolaringologică la maturi și copii				
Numele și adresa angajatorului	Bazele clinice ale USMF „Nicolae Testemițanu”:				
	<ul style="list-style-type: none"> • Spitalul Clinic Municipal Nr 3 „Sfânta Treime”; or. Chișinău, str. Alecu Russo 11, MD-2068 • Spitalul Clinic Republican pentru Copii „Emilian Coțaga”; or. Chișinău, str. Vasile Alecsandri 2 • Spitalul Clinic Republican; or. Chișinău, str. N. Testemițanu 29, MD-2025 				
Tipul activității sau sectorul de activitate	Învățământ superior/ Sănătate				
Perioada	Martie 2008 – august 2013				
Funcția sau postul ocupat	Asistent medical în Secția Microchirurgie și Reabilitare Chirurgică				
Activități și responsabilități principale	Asistență medicală				
Numele și adresa angajatorului	IMSP Institutul Oncologic; or. Chișinău, str. N. Testemițanu 30, MD - 2025				
Tipul activității sau sectorul de activitate	Sănătate				
Educație și formare					
Perioada	Martie 2017				
Calificarea / diploma obținută	Calificarea Medic Audiolog				
Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	Specializarea primară pentru competență în activitate „Audiologie”				
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București,				
Perioada	Septembrie 2014 – decembrie 2014				
Calificarea / diploma obținută	Calificarea Medic de laborator				
Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	Specializarea primară pentru competență în activitate „Medicină de laborator”				
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”				
Perioada	2009 - 2013				
Calificarea / diploma obținută	Diplomă de licență, specializarea Otorinolaringologie				
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”				
Perioada	2003-2009				
Calificarea / diploma obținută	Diplomă de studii superioare; Calificarea Medic, profilul Medicina				
Disciplinele principale studiate / competențe profesionale dobândite	Medicină Generală				
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”				
Perioada	1993-2003				
Calificarea / diploma obținută	Atestat de studii medii de cultură generală				
Numele și tipul instituției de învățământ / furnizorului de formare	Școala medie nr 2 din s. Cioburciu, Slobozia, Republica Moldova				
Aptitudini și competențe personale					
Limba(i) maternă(e)	română				
Limba(i) străină(e) cunoscută(e)	rusa, engleza				
Autoevaluare					
Nivel european (*)					
	Înțelegere		Vorbire		Scriere
	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Exprimare scrisă

Rusa

C2	Utilizator experimentat	C2	Utilizator experimentat	C2	Utilizator experimentat	C2	Utilizator experimentat	C2	Utilizator experimentat
B2	Utilizator independent	B2	Utilizator independent	B2	Utilizator independent	B2	Utilizator independent	B2	Utilizator independent

Engleza

Competențe și abilități sociale

Competențe și aptitudini de utilizare a calculatorului

Informații suplimentare

(*) Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine

- Capacitate de comunicare cu colegii și studenții
- Capacitate de comunicare în diverse medii profesionale și sociale
- Spirit de inițiativă
- Windows, MS Office applications: Word, Excel, Power Point, Acces; SPSS; EpiInfo etc.

• **Persoane de referință:**

Anatolie Vișnevschi, d.h.ș.m., conf. univ., anatolie.visnevschi@usmf.md, 022 205 427

- Membru al Societății Române de Rinologie din România
- Membru al Asociației de Otorinolaringologie din Republica Moldova
- Membru al Asociației de Medicină de Laborator din Republica Moldova

• **Participări la conferințe/congrese/simpozioane științifice:**

- ✓ Conferința științifică anuală a cadrelor științifico-didactice, doctoranzilor, masteranzilor, rezidenților și studenților, Chișinău 2016, 2017, 2019, 2020;
- ✓ Conferința Națională a Societății de Otorinolaringologie „Metode și tehnici contemporane de tratament și diagnostic ORL”, Chișinău, 2016;
- ✓ Conferința științifico-practică „Importanța clinică a tehnologiilor de laborator – actualități și perspective” din cadrul expoziției științifico-practice MoldMedizin and MoldDent, Chișinău, 2016;
- ✓ Congresul Național de Otorinolaringologie și Chirurgie Cervico-Facială cu Participare Internațională, România, Băile Felix, Oradea 2016;
- ✓ Conferința Moldo-Română a tinerilor medici, rezidenți și doctoranzi, Chișinău, 2017;
- ✓ Conferința științifico-practică „Probleme fundamentale ale medicinei de laborator – actualități și perspective” din cadrul expoziției științifico-practice MoldMedizin and MoldDent, Chișinău 2017;
- ✓ Al 42-lea Conventus ORL Latina & al 4-lea Congres al Societății Române de Rinologie, România, Sinaia, 2017;
- ✓ ENT National Conference with international participation ”Updates in the diagnosis and treatment of otorhinolaryngological diseases”, Chisinau, 2018;
- ✓ XXXth Marius Plouzhnikov International Conference of Young Otorhinolaryngologists, Санкт-Петербург, 2018;
- ✓ A VI-a Conferință Națională a Societății Române de Otorinolaringologie Pediatrică cu participare internațională, Sovata, 25-28 septembrie, 2018;
- ✓ ENT National Conference with international participation ”News in Rhinology” – 2nd edition, Chisinau, october 5, 2018;
- ✓ VIIIth Annual International Scientific-Practical Conference „Medicine Pressing Questions”, Azerbaijan, Baku, 2019;
- ✓ 5th Congress of the Romanian Rhinology Society, Eforie Nord, Constanța, România, 2019;
- ✓ 4th National Conference of the Romanian Association of Laboratory Medicine with International Participation, România, Târgu-Mureș, 2020,