

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

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

GARIUC Lucia

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

321.16 - Otorinolaringologie

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2020

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

Conducător

SANDUL Alexandru

doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

_____ semnătura

Conducător prin cotutelă

KARPISCHENKO Serghei

doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

_____ semnătura

Membrii comisiei de îndrumare:

SARAFOLEANU Codruț

doctor în științe medicale,
profesor universitar

_____ semnătura

ONEA Emilian

doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

_____ semnătura

IAROVOI Liviu

doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

_____ semnătura

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

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

MANIUC Mihail

doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

_____ semnătura

CABAC Vasile

doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

_____ semnătura

Membrii:

SANDUL Alexandru

doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

_____ semnătura

KARPISCHENKO Serghei

doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

_____ semnătura

PASSALI Desiderio

doctor în științe medicale,
profesor universitar

_____ semnătura

SARAFOLEANU Codruț

doctor în științe medicale,
profesor universitar

_____ semnătura

FOCA Ecaterina

doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

_____ semnătura

Autor

GARIUC Lucia

_____ semnătura

CUPRINS

INTRODUCERE	4
1. RINOSINUZITELE FUNGICE	5
1.1. Criterii generale de etiologie, fiziopatologie, diagnostic și tratament ale rinosinuzitelor fungice	5
1.2. Diagnosticul și managementul contemporan ale rinosinuzitelor fungice non-invazive	6
1.3. Particularitățile clinice de diagnostic și tratament ale rinosinuzitelor fungice invazive	9
2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU	10
3. DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU <i>FUNGUS BALL</i> AL SINUSULUI MAXILAR	11
3.1. Ponderea <i>fungus ball</i> al sinusului maxilar în varietatea afecțiunilor rinosinuzale	11
3.2. Pacienții cu <i>fungus ball</i> al sinusului maxilar tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice)	11
3.3. Pacienții cu <i>fungus ball</i> al sinusului maxilar tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice, Sinupret extract oral până și după FESS)	12
3.4. Eficiența tratamentului pacienților cu <i>fungus ball</i> al sinusului maxilar tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice sau lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice, Sinupret extract oral până și după FESS)	13
4. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	17
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE	19
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	20
LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI	22

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate: Rinosinuzita fungică (RSF) este o entitate patologică importantă, un subiect extrem de controversat în lumea medicală de astăzi pentru diferitele direcții de cercetare pe care le oferă [1, 2, 3]. În ultimii ani, incidența RSF a crescut semnificativ, posibil, din cauza poluării aerului, creșterii frecvenței alergiilor, modificărilor climaterice și modalităților contemporane de diagnostic [2, 4, 5]. Actualmente, clasificția RSF include: formele invazive cu trei subtipuri (RSFI acută, RSFI cronică și RSFI granulomatoasă) și formele non-invazive cu două forme (*fungus ball* și RSF alergică) [6, 7, 8, 9].

Fungus ball (FB) al sinusurilor paranasale este cel mai frecvent subtip de RSF, definit ca RSF cronică non-invazivă, fără mucină alergică, care se dezvoltă, de obicei, la persoane imunocompetente [4, 6]. Îndepărtarea completă a leziunii și drenajul adecvat al sinusului prin intervenție chirurgicală endoscopică este abordarea terapeutică preferată pentru tratamentul acestei afecțiuni cu o rată de recurență mică după intervenția chirurgicală [10].

În pofida recunoașterii RSF ca entitate gravă timp de peste două secole și tuturor studiilor care s-au desfășurat în ultimii ani, afecțiunea rămâne o maladie controversată, cu fiziopatologie evazivă, cunoștințe incomplete despre epidemiologie și micologia medicală. Continuarea cercetărilor este necesară pentru a elucida rolul exact etiologic și patogenetic al speciilor de fungi în rinosinuzita cronică (RSC), perfectarea diagnosticului și tratamentului RSF pentru un prognostic mai bun [3, 6, 11].

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

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

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

Metodologia generală a cercetării a fost elaborată în baza publicațiilor autorilor autohtoni [12, 13] și de peste hotare [6, 14, 15, 16]. Pentru cercetarea și soluționarea problemelor abordate în teză am utilizat metodele: epidemiologic analitic, istoric, clinic, anamnestic, paraclinic, statistic, matematic, de monitorizare și evaluare.

Pentru realizarea scopului și obiectivelor de cercetare ne-am propus să efectuăm două studii: 1) studiul retrospectiv a evaluat aspectele de epidemiologie ale *fungus ball* în spectrul afecțiunilor rinosinuzale și 2) studiul prospectiv comparativ a analizat particularitățile microbiologice, histomorfologice și funcționalitatea epiteliului ciliat pseudostratificat nazal in vitro la pacienții cu *fungus ball* al sinusului maxilar pentru ajustarea corectă a protocolului de diagnostic și tratament.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute:

1. Am analizat caracteristica formelor clinice și diversitatea agenților microbiologici implicați în *fungus ball* al sinusului maxilar.

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

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

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

- XXX Marius S. Plouzhnikov International Conference of Young Otorhinolaryngologists. 23 may 2018, Sankt Petersburg, Federația Rusă. Premiată cu locul I în categoria Rinologie.
- Conferința națională ORL cu participare internațională "Updates in the diagnosis and treatment of ENT diseases, 17 mai 2019, Chișinău, Moldova.
- 5th Congress of the Romanian Rhinology Society, 4-7 septembrie, Eforie Nord, Romania, 2019.
- Conferința Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", 17 octombrie 2019, Chișinău, Moldova.

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

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

Cuvinte cheie: rinosinuzită fungică, FB, examen micologic, examen microbiologic, examen histomorfologic, alergice, invaziv, epitelium mucociliar nazal, microscopie optică

1. RINOSINUZITELE FUNGICE

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

RSF este o afecțiune clinică cu diverse manifestări, care variază de la colonizarea simplă până la invazia acută, o maladie cu confuzii și controverse în ceea ce privește patogeniza exactă și tratamentul eficient, care trebuie luată în considerație la toți pacienții imunocompromiși și la toți pacienții cu RSC [1, 9, 18]. Infecțiile fungice ale sinusurilor paranasale se pot manifesta ca două entități distincte. Formele invazive includ 3 subtipuri: rinosinuzita fungică invazivă (RSFI) acută, RSFI cronică și RSFI granulomatoasă. Formele non-invazive includ 2 subtipuri: FB și RSF alergică (RSFA). Infecțiile cele mai severe (invazive) apar la pacienții cu imunitatea compromisă și se recunosc relativ ușor după amploarea simptomatologiei și evoluția bruscă. Rata de mortalitate este destul de mare în cazul RSFI, iar diagnosticarea timpurie și administrarea

tratamentului adecvat sunt vitale [19]. Infecțiile non-invazive sunt cronice și, din păcate, sunt adesea confundate și tratate perioade îndelungate de timp ca RSC bacteriene, până la recunoașterea exactă a etiologiei afecțiunii [1, 6, 7, 20]. Cu toate acestea, fiecare formă de RSF are o prezentare și evoluție clinică caracteristică, iar statusul imun al gazdei joacă un rol fiziopatologic critic. Diagnosticul corect și inițierea precoce a tratamentului permit de a obține rezultate optime, evitarea dezvoltării complicațiilor sau a unui rezultat fatal [9, 18, 21].

Diagnosticul RSF este, în primul rând, histologic. Distincția între RSFI și RSF non-invazivă este bazată pe dovezi histopatologice de invazie fungică a mucoasei sinusurilor și osului, și, eventual, răspândirea în structurile și țesuturile adiacente (orbită, baza craniului anterior și fosa pterigopalatină). În RSF non-invazivă infecția fungică este limitată la cavitatea sinusurilor, fără invazie fungică a membranei mucoase și a oaselor. Cu toate acestea, o corelație clinico-radiologică este necesară în diagnosticul exact al RSF, afecțiune care frecvent induce în eroare [10, 19].

Tratamentul RSF este divizat în două direcții principale: 1) tratament chirurgical, care are ca scop eliminarea antigenului fungic, și este, cel mai frecvent, tratamentul principal și 2) tratament conservator, care încearcă să prevină recidivele, dar nu este standardizat până în prezent și nu există nici o dovadă clară a eficienței oricărui dintre agenții terapeutici utilizați. Chirurgia endoscopică sinuzală este utilizată împreună cu tratamentul conservator îndelungat, glucocorticosteroizi oral și intranasal, imunoterapie, medicație antifungică și agenți antimicrobieni [22].

O cantitate tot mai mare de dovezi științifice sugerează că medicamentele pe bază de plante pot fi de ajutor ca tratament adjuvant și auxiliar în rinosinuzite. Sinupret® (Bionorica, Neumarkt, Germania) a fost elaborat prin procedee de phytoneering, ceea ce permite o concentrație și purificare mai mare a ingredientelor active din plante, utilizat pentru a menține funcția normală a membranelor cavității sinusurilor. Preparatul conține ingrediente active sub formă de pulbere din 5 plante, este disponibil sub formă de pastile sau soluție, are o acțiune complexă (mucolitic, bronhodilatator, antiinflamator, antiviral, antibacterian, secretolitic și imunostimulator), un nivel redus de efecte adverse și este eficient pentru tratamentul rinosinuzitelor [23, 24].

Sinupret este utilizat pe scară largă în Europa timp de peste 70 de ani în tratamentul bolilor căilor respiratorii, asociate cu clearance-ul mucociliar (CMC) inadecvat – ca agent mucoactiv pentru rinosinuzita acută sau RSC – și are un profil excelent de siguranță și eficacitate. Sinupret este un adjuvant important care oferă o remitere mai rapidă și relevantă clinic a simptomelor, constatărilor imagistice și ultrasonografice și îmbunătățește calitatea vieții, ameliorând astfel rezultatele tratamentului farmaceutic în RSA, RSC, infecțiile virale respiratorii la copii și la adulți [23, 24].

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

Fungus ball al sinusurilor paranazale este o entitate clinică distinctă, o formă discretă non-invazivă, localizată, deloc sau puțin agresivă, extramucozală, survenind, în special, la pacienții imunocompetenți și definită ca o acumulare de elemente fungice dense în cavitatea unui singur sinus. Afecțiunea apare mai frecvent la pacienții vârstnici, cu vârsta medie de 64 de ani, și are o preponderență feminină. Clasic, maladia implică un singur sinus paranazal în peste 90% dintre cazuri, cel mai frecvent sinusul maxilar [6, 20, 25, 26]. Afecțiunea a fost identificată la

4-26%, iar conform datelor studiilor recente la circa 0,29-5,4% din toate cazurile de RSC inflamatorii supuse intervenției chirurgicale [4, 28]. Cu toate acestea, incidența FB în ultimii ani a demonstrat o creștere marcată, iar o reducere ocazională a imunității poate fi cauza transformării acestei afecțiuni în forma invazivă [6, 20, 25, 26].

Agentul patogen cel mai frecvent implicat este *Aspergillus* (în 90-96% din cazuri), în principal *Aspergillus fumigatus* (în 93% din cazuri), mai rar *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* și *Aspergillus nidulans*. Pe locul doi se află speciile *Mucorales* și mult mai rar sunt depistate alte specii de fungi [6, 25, 29]. Fiziopatologia FB sinuzal rămâne, în mare parte, necunoscută și mai multe cercetări cu privire la această problemă sunt indispensabile. Pentru dezvoltarea afecțiunii sunt necesare 2 condiții: pătrunderea hifelor și sporilor fungici într-un sinus paranasal și crearea mediului care contribuie la creșterea fungilor. Aceste condiții apar atunci când unele patologii perturbă CMC normal și/sau obstrucționează ostiumul sinuzal. Au fost sugerate 3 posibile teorii de dezvoltare a FB: aerogenă, odontogenă și mixtă [26, 28].

Tabloul clinic la pacienții cu FB este nespecific, frecvent identic cu simptomatologia în RSC bacteriană paucisimptomatică, recidivantă, rezistentă la tratamentul cu antibiotice (observată la 58,5% din pacienți). Constatările imagistice caracteristice și examenul histopatologic confirmă diagnosticul. Calcificatele și/sau eroziunea peretelui interior al sinusului la scanarea prin tomografie computerizată (TC) sunt considerate cele mai specifice semne și au un rol puternic sugestiv pentru un diagnostic corect. Imaginea histopatologică este caracteristică – agregarea luminală a hifelor fungice [6, 20, 25, 26].

FB este, de obicei, diagnosticat ocazional în timpul tratamentului RSC bacteriene. Diagnostic pozitiv de FB al sinusurilor paranasale se stabilește în baza unor criterii clinico-patologice, sugerate de deShazo:

1. Dovezi imagistice de opacifiere a sinusurilor cu sau fără asocierea calcificatelor floculante.
2. Material mucopurulent de tipul siropului sau argilos într-un sinus.
3. O conglomeratie mată și densă de hife (mingea de FB), separată de mucoasa respiratorie a sinusului.
4. Răspuns inflamator cronic non-specific de intensitate variabilă în mucoasa adiacentă elementelor fungice (răspunsul poate include limfocite, plasmocite, mastocite și eozinofile, însă mucina alergică, granuloamele și predominarea eozinofilelor sunt absente).
5. Absența dovezii histologice de invazie fungică a mucoasei, vaselor sangvine sau osului, vizualizat microscopic în colorare pentru fungi [21, 27, 28].

Scopul tratamentului pacienților cu FB este ablația chirurgicală a masei hifelor fungice cu restabilirea drenajului și ventilării sinusului afectat. În majoritatea cazurilor, afecțiunea este gestionată prin tehnici endoscopice [9, 18, 22]. Atât intraoperator, cât și postoperator, este esențial de a realiza irigarea sinusurilor cu soluții saline, care cresc CMC, facilitează eliminarea secrețiilor mucoase și îndepărtarea eventualelor reziduuri fungice [26, 27, 28, 29]. De asemenea, se pot utiliza intraoperator instalații cortizonice intrasinusale (datorită efectului antiinflamator) [26, 28, 29]. Deoarece FB este o formă non-invazivă de RSF, iar rezultatul tratamentului chirurgical este, de obicei, excelent, rareori este necesar un tratament antifungic sistemic sau local [22, 26, 28, 29].

Așadar, diagnosticul FB este adesea întârziat, deoarece simptomele sunt, în general, similare cu cele ale RSC bacteriene, evoluția afecțiunii este lentă, oligosimptomatică și non-invazivă [29]. FB trebuie suspectat la pacienții imunocompetenți și non-atopici, cu sinuzită unilaterală recurentă sau rezistentă. Scanarea prin TC este examenul imagistic de elecție cu semne tipice, deși non-patognomonice, care includ opacifiere heterogenă a sinusului afectat, de obicei a sinusului maxilar, asociată cu focare hiperdense și scleroza peretelui osos sinuzal mai puțin frecventă [18, 27, 28]. Istoricul medical, examenul clinic, examenul endoscopic și examenul imagistic prezintă informații valoroase doar pentru suspiciunea de FB, diagnosticul definitiv se bazează pe evaluarea macroscopică, biopsia și examenul histopatologic ale pieselor chirurgicale [6]. Chirurgia endoscopică a sinusurilor este tratamentul de bază cu rezultate excelente și morbiditate limitată care nu necesită tratament antifungic local sau sistemic [18, 27, 28].

Rinosinuzita fungică alergică este o formă distinctă clinic și frecventă de RSF cu formarea polipilor nazali, o inflamație fungică non-invazivă mediată imunologic, o afecțiune cronică, hipertrofică și obstinată (refractară) a sinusurilor, cu o înclinație marcată pentru recurență. Maladia se caracterizează prin acumularea mucinei fungice alergice la nivelul sinusurilor nazale, hipersensibilitate de tipul I (reacție alergică la fungii extramucozali din cavitatea sinuzală), imagine histologică caracteristică și o predilecție pentru formarea mucocele și eroziunilor osoase [6, 18, 30].

Criteriile de diagnostic majore ale RSFA sunt: a) mucină eozinofilică/alergică, adesea cu cristale Charcot-Leyden, fără dovezi de invazie fungică tisulară, b) prezența fungilor la microscopia directă, fără invazie fungică în țesutul sinusurilor, sau în cultura conținutului sinusurilor, c) PN cu o incidență care variază de la 75% până la 100% din cazuri, d) semne imagistice caracteristice care reflectă structura excrescențelor dezvoltate în sinusuri și e) tipul I de hipersensibilitate la fungi (istoric, teste cutanate sau serologice). Cu toate acestea, toate 5 criterii nu sunt necesare pentru diagnosticul RSFA. În unele cazuri, aspectul macroscopic al mucusului eozinofilic este suficient pentru diagnostic, în alte cazuri se consideră culturile fungice pozitive din mucusul nazal sau sinuzal în absența elementelor fungice adecvate. Unii autori contestă necesitatea demonstrației alergiei fungice. Recent, un grup de experți internaționali au redefinit RSFA ca ”confirmare histologică a mucusului eozinofilic și prezența tipului I de hipersensibilitate la fungi la pacienții cu RSC” [20, 30].

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

Așadar, RSFA este o entitate unică cu controverse în clasificare, patogeneză, criterii de diagnostic și protocoale de management. Afecțiunea se manifestă, de regulă, la pacienții tineri, imunocompetenți, care, de cele mai multe ori, prezintă un istoric de atopie, inclusiv de rinită alergică și/sau de astm, sau un tablou clinic îndelungat de RSC, refractară la tratamentul cu antibiotice. Polipii nazali sunt prezenți aproape la toți pacienții, iar complicațiile extra-sinuzale – într-o proporție de pacienți. Componenta celulelor inflamatorii la nivelul mucoaselor este caracterizată în principal de eozinofile și limfocite [18, 30]. Maladia este o interacțiune complexă a hipersensibilității sistemice/locale IgE-mediate la antigenele fungice, mecanismelor de apărare ale gazdei (înnăscute și de adaptare) și posibil superantigenilor. Există, de obicei, implicarea mai

multor sinusuri, inclusiv pansinuzită și rinită. Afecțiunea tinde să fie bilaterală și există o componentă frecventă nazală. Diagnosticul RSFA combină examenul clinic, radiologic, microbiologic și patologic, însă diagnosticul definitiv se poate face numai prin examinarea speciemenelor chirurgicale – aspectul caracteristic al mucinei eozinofilice este cel mai sigur indicator al RSFA [6, 7, 18, 30]. Managementul RSFA este, în mare măsură, chirurgical împreună cu un rol important pentru corticosteroizi per os și un rol în dezvoltare pentru imunoterapie și remediile antifungice [2].

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

RSFI este o afecțiune care necesită diagnostic de urgență și tratament precoce din cauza pronosticului vital și funcțional rezervat pentru inițierea tratamentului agresiv chirurgical și sistemic antifungic. Esențial, această afecțiune apare la pacienții imunocompromiși – cu neutropenie, care administrează terapie imunosupresoare, cu afecțiuni hematologice maligne, cu transplant de organe și de măduvă osoasă, infectați cu virusul imunodeficienței umane în stadiu avansat, corticodependenți, cu diabet zaharat și malnutriție de proteine. Mult mai rar (dar cazuri sunt raportate), RSFI poate apărea la persoanele imunocompetente. Astfel, majoritatea pacienților cu RSFI au deja o dezvoltare fizică slabă, din cauza bolilor anterioare sau asociată tratamentului, iar pronosticul este rezervat și mortalitatea ridicată. În plus, acești factori contribuie la dificultăți în diagnosticul și tratamentul RSFI, care poate progresa rapid cu dereglări semnificative [6, 25].

Pentru diagnosticul RSFI sunt propuse următoarele criterii de diagnostic: 1) rinosinuzită confirmată la examenul imagistic, 2) dovada histopatologică de invazie fungică a mucoasei, submucoasei, vaselor sangvine sau oaselor sinusurilor paranazale și 3) țesut necrotic cu infiltrare minimă de celule inflamatorii [6, 8, 25].

Rinosinuzita fungică invazivă acută este, în general, o afecțiune rară, dar cea mai periculoasă formă de RSF și cea mai frecventă formă de RSFI, cu o evoluție de până la 4 săptămâni, care apare la pacienții cu status imunocompromis, progresează rapid, pune în pericol viața și necesită atenție medicală imediată. Pacienții cu această maladie au avut anterior rate de supraviețuire de 20-75%, care se corelează cu controlul afecțiunii de bază. Studiile recente au evidențiat, concomitent cu îmbunătățirea diagnosticului, tratamentului și profilaxiei (supravegherea activă a populației cu risc crescut, inversarea neutropeniei și altor cauze de imunosupresie, inversarea cetoacidozei diabetice, debridarea chirurgicală agresivă promptă și chimioterapia sistemică antifungică), ameliorarea ratelor de supraviețuire cu reducerea mortalității de la 50-80% la circa 18% [9, 18, 20].

Rinosinuzita fungică invazivă cronică, spre deosebire de RSFI acută, este mult mai rară, evoluează o perioadă mai îndelungată (de la 4 până la 12 săptămâni sau mai mult) și prezintă un proces distructiv mult mai lent. Progresarea insidioasă are loc pe parcursul mai multor luni până la ani, în care organismele fungice invadează mucoasa, submucoasa, vasele sangvine și pereții osoși ai sinusurilor paranazale. Extinderea către rețeaua vasculară sau structurile adiacente și reacțiile inflamatorii sunt foarte rare. Cele mai afectate sunt osul etmoid sau sinusurile sfenoidale, dar poate implica orice sinusuri paranazale [9, 18, 20].

Rinosinuzita fungică invazivă granulomatoasă, cunoscută și sub numele de granulom paranasal primar și RSF indolentă, se întâlnește la pacienții cu o deficiență imunitară ușor

identificabilă. Evoluția este lent progresivă, mai mare de 12 săptămâni și poate dura de la câteva luni până la câțiva ani, iar simptomele includ migrene cronice și edem gradual al feței, până când poate fi afectată vederea [7, 20].

În concluzie, RSF este o afecțiune frecventă, principalele manifestări clinice includ congestie nazală, rinoree purulentă sau sangvinolentă, cefalee și/sau un sentiment de deteriorare a simțului mirosului. În ultimii ani, incidența RSF s-a majorat considerabil, datorită creșterii numărului și diversității fungilor patogeni, implicați în afecțiune, creșterii speranței de viață a populației, echipamentelor contemporane de diagnosticare și majorării frecvenței condițiilor care favorizează infecțiile fungice. În prezent sunt recunoscute 5 tipuri de RSF: non-invazivă (FB, RSFA) și invazivă (RSFI acută, RSFI cronică, RSFI granulomatoasă). Fiecare dintre subtipurile de RSF are o prezentare clinică diferită, distinctă de alte forme și parțial suprapusă, este asociată cu caracteristici imagistice unice și tratament specific.

Diagnosticul RSF este, în primul rând, histologic. Distincția între RSFI și RSF non-invazivă este bazată pe dovezi histopatologice de invazie fungică a mucoasei sinusurilor, osului, vaselor sangvine și, eventual, răspândirea în structurile și țesuturile adiacente (orbită, baza craniului anterior și fosa pterigopalatină). În RSF non-invazivă infecția fungică este limitată la cavitatea sinusurilor. Managementul eficient al RSF necesită diagnostic și clasificare histologică corecte, deoarece evoluția, tratamentul și prognosticul RSF cauzate de diferite specii, îndeosebi de *Aspergillus* și de *Mucorales*, sunt radical diferite. Tratamentul include îndepărtarea completă a leziunii și drenajul adecvat al sinusului prin intervenție chirurgicală, combinată cu tratament antifungic și imunomodulator.

2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

Lucrarea a fost efectuată în cadrul catedrei de Otorinolaringologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Cercetările au fost realizate în secția Chirurgie funcțională, fonoaudiologie și recuperare otorinolaringologică a Instituției Medico-Sanitare Publice Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga", laboratorul Catedrei Histologie, Citologie și Embriologie a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și laboratorul central Synevo în conformitate cu metodele aplicate sau elaborate [17].

Pentru realizarea scopului și obiectivelor de cercetare ne-am propus să efectuăm două studii: un studiu prospectiv și un studiu retrospectiv. Studiul retrospectiv a evaluat aspectele de epidemiologie ale FB în spectrul afecțiunilor rinosinuzale. În scopul determinării ponderii FB printre afecțiunile rinosinuzale spitalicești, am selectat toți pacienții cu afecțiuni rinosinuzale, tratați în perioada anilor 2011-2015 în secția Chirurgie funcțională, fonoaudiologie și recuperare otorinolaringologică a Instituției Medico-Sanitare Publice Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga". Studiul prospectiv a fost realizat la Catedra Otorinolaringologie a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și în secția Chirurgie funcțională, fonoaudiologie și recuperare ORL a Instituției Medico-Sanitare Publice Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga" în perioada anilor 2016-2019.

Studiul prospectiv comparativ a particularităților microbiologice, histomorfologice și funcționalității epitelului ciliat pseudostratificat nazal in vitro la pacienții cu FB al sinusului maxilar pentru optimizarea protocolului de diagnostic și tratament a fost efectuat pe un lot din

60 de pacienți adulți în vârstă de 18-68 de ani cu FB al sinusului maxilar. Am divizat lotul general de studiu în 2 subloturi: 1) lotul 1 de studiu (30 de pacienți) tratați prin chirurgie sinuzală endoscopică funcțională (FESS) și conservator (lavaj cu soluții saline și vasoconstrictoare topice); 2) lotul 2 de studiu (30 de pacienți) tratați prin FESS și conservator (lavaj cu soluții saline, vasoconstrictoare topice și Sinupret extract oral până și după FESS).

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

Am utilizat următoarele metode de investigații: clinice, de laborator, speciale de laborator (examen microbiologic, examen histopatologic, examen citologic, examen prin microscopie optică), instrumentale (endoscopia nazală), imagistice (examen radiologic, tomografia computerizată a sinusurilor paranazale cu estimarea scorului Lund-Mackay, imagistica prin rezonanță magnetică), evaluarea calității vieții cu ajutorul chestionarului SNOT-22, evaluarea funcției olfactive prin chestionare.

Procesarea datelor primare a fost efectuată cu ajutorul funcțiilor și modulelor programelor „Statistical Package for the Social Science” (SPSS) versiunea 16.0 pentru Windows (SPSS Inc., Belmont, CA, USA, 2008) și Microsoft Office Excel la calculatorul personal prin proceduri statistice descriptive (tabele de frecvențe, grafice, indicatori numerici – valorile cea mai mică și cea mai mare, media, eroarea mediei etc.) și inferențiale (evaluarea caracteristicilor unei populații și testarea ipotezelor statistice). Pentru estimarea diferențelor semnificative între mediile a două grupuri s-a utilizat testul „t” pentru eșantioane independente. Dinamica valorilor medii de grup s-a evaluat prin testul „t” pentru eșantioane-pereche. Datele tabelor de contingență au fost analizate prin metoda statisticii variaționale (χ^2). Statistic semnificative s-au considerat diferențele cu valoarea bilaterală $p < 0,05$.

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

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

Pe parcursul anilor 2011-2015 în secția Chirurgie funcțională, fonoaudiologie și recuperare otorinolaringologică a Instituției Medico-Sanitare Publice Spitalul Clinic Republican ”Timofei Moșneaga” au fost internați, diagnosticați și tratați 7696 de pacienți cu afecțiuni rinosinuzale, inclusiv 51 de pacienți cu FB cu o prevalență cumulativă de 0,66%. Pe fundalul unui număr anual relativ stabil de pacienți cu maladii rinosinuzale, crește numărul pacienților cu FB al sinusului maxilar (de la 0,07% în anul 2011, la 0,13% în anul 2012, 0,32% în anul 2013, 1,11% în anul 2014 până la 1,67% în anul 2015), fapt explicat, probabil, prin alertarea clinicienilor la prezența fungilor, perfecționarea metodelor de diagnostic, ghidarea corectă a clinicienilor în realizarea diagnosticului și diagnosticului diferențial ale RSF.

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

Vârsta medie a pacienților din lotul 1 de studiu a constituit 42 ± 2 ani. În acest lot predominau femeile (70,0%) și persoanele care activau în câmpul muncii (90,0%). Factori nocivi

la locul de muncă au constatat 25,9% și antecedente patologice rinosinuzale – toți 100,0% pacienți.

Debutul afecțiunii a fost lent la toți pacienții cu FB al sinusului maxilar. Cel mai frecvent, pacienții acuzau eliminări nazale sau rinoree (100,0%), cefalee (100,0%), respirație nazală dificilă (96,7%), dureri în regiunea sinusului maxilar cu iradiere în dinții arcadei maxilare (93,3%), dureri în proiecția sinusului maxilar afectat (86,7%), obstrucție nazală permanentă (70,0%) și senzație de corp străin în cavitatea nazală (66,7%). Examenul obiectiv a remarcat secreții nazale (100,0%), tulburări olfactorii (100,0%), respirație nazală dificilă (93,3%), sensibilitate la palpare (93,3%), rinolalie închisă (63,3%) și edem al țesuturilor moi în regiunea obrazului (70,0%). Endoscopia nazală a constatat mucoasă nazală și cornetele nazale medii afectate (100,0%), secreții nazale (100,0%) și hipertrofia apofizei unciforme (63,3%).

La pacienții din lotul 1 de studiu, examenul de laborator a relevat hemoleucogramă modificată (60,0%), floră bacteriană (80,0%) și agenți micotici (63,3%) în secretul nazal. Conținutul mucusului nazal a inclus conglomerate micotice (56,7%), neutrofile (60,1%) și eozinofile (10,0%). Cele mai frecvente modificări la examenul prin TC au fost opacifierea sinusurilor maxilare (100,0%), blocarea complexului ostiomeatal (63,3%) și opacifierea celulelor etmoidale (26,7%).

Tratament conservator până la internare au administrat toți 100,0% și glucocorticosteroizi de uz topic – 70,0% pacienți din lotul 1 de studiu. Toți pacienții din acest lot de studiu au fost supuși tratamentului prin antrostomie cu ablația FB, combinată cu alte metode chirurgicale (etmoidotomie anterioară, rezecție submucoasă de cornete nazale, septoplastie). Marea majoritate a pacienților (90,0%) erau satisfăcuți de rezultatul tratamentului și prezentau evoluție postoperatorie favorabilă (îmbunătățirea respirației nazale, restabilirea olfacției, dispariția acuzelor, creșterea frecvenței bățăilor ciliare (FBC), reducerea severității simptomelor).

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

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

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

Debutul afecțiunii a fost lent la toți pacienții cu FB al sinusului maxilar. Cele mai frecvente acuze erau respirația nazală dificilă (100,0%), eliminări nazale sau rinoree (96,7%), dureri în regiunea sinusului maxilar afectat (96,7%), cefalee (93,3%), dureri în regiunea sinusului maxilar cu iradiere în dinții arcadei maxilare (86,7%), obstrucție nazală permanentă (66,7%) și senzație de corp străin (66,7%). Examenul obiectiv a remarcat secreții nazale de diferit tip (100,0%), tulburări olfactorii (100,0%), respirație nazală dificilă (96,7%), sensibilitate la palpare (93,3%), rinolalie închisă (60,0%) și edem al țesuturilor moi în regiunea obrazului (56,7%). Endoscopia

nazală a constatat afectarea mucoasei nazale și cornetelor nazale medii (100,0%), secreții nazale (100,0%) și hipertrofia apofizei unciforme (36,7%).

La pacienții din lotul 2 de studiu, examenul de laborator a constatat hemoleucogramă modificată (43,3%), floră bacteriană (60,0%) și agenți micotici (60,0%) în secretul nazal. Conținutul mucusului nazal a inclus conglomerate micotice (60,0%) și neutrofile (40,0%). La examenul prin TC au fost depistate opacifierea sinusurilor maxilare (100,0%), complex ostiomeatal bocat (73,3%) și opacifierea celulelor etmoidale (40,0%).

Tratament conservator până la internare au administrat toți 100,0% pacienți și glucocorticosteroizi de uz topic – 70,0% pacienți. Toți pacienții din acest lot de studiu au fost supuși tratamentului prin antrostomie cu extracția FB, combinată cu alte metode chirurgicale (etmoidotomie anterioară, etmoidotomie posterioară, etmoidotomie totală, rezecția submucoasă de cornete nazale unilateral stânga, rezecția submucoasă de cornete nazale bilateral și septoplastie). Toți pacienții (100,0%) erau satisfăcuți de rezultatul tratamentului, au prezentat evoluție postoperatorie favorabilă (îmbunătățirea respirației nazale, restabilirea olfacției, dispariția acuzelor de la internare, creșterea FBC, reducerea severității simptomelor și lipsa complicațiilor postoperatorii).

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

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

Loturile de studiu erau similare în funcție de caracteristicile socio-demografice (sex, studii, mediul de trai, activitatea în câmpul muncii, locul de muncă), factorii de risc ai FB (antecedente ereditare rinosinuzale, antecedente patologice, factorii nocivi profesionali), istoricul medical (tratament conservator sistemic, tratament conservator local, frecvența complicațiilor rinosinusogene), tabloul clinic (debutul afecțiunii, frecvența acuzelor, prevalența afecțiunilor concomitente), rezultatele examenului otorinolaringologic (obiectiv, de laborator și instrumental), tratamentul chirurgical actual, examenul histopatologic și evoluția postoperatorie (figura 1, 2, 3).

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

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

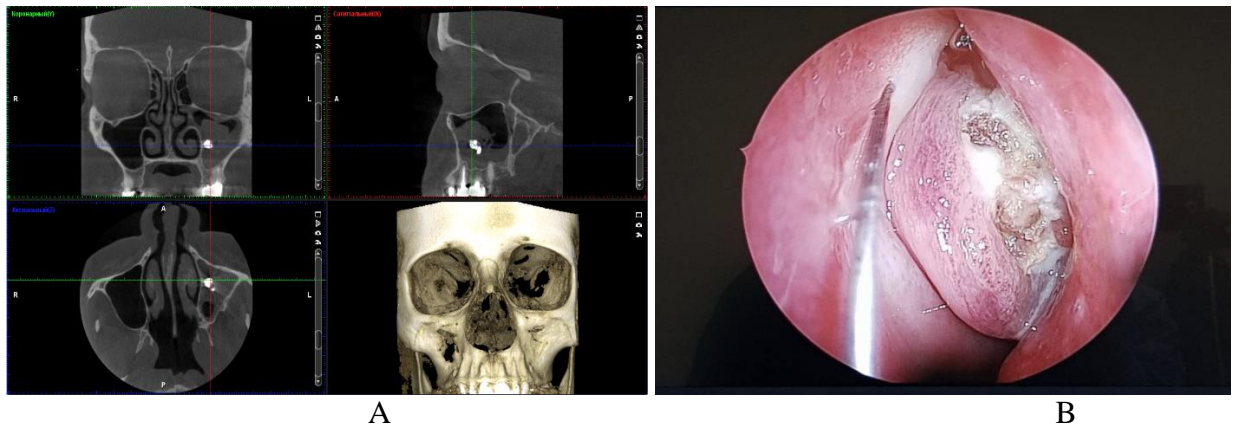


Figura 1. Protocol de diagnostic și tratament. A – pacient, 48 de ani. Fungus ball al sinusului maxilar stâng cu calcificate metalice specifice. B - metoda chirurgicală: antrostomie maxilară pe stânga cu ablația fungus ball maxilar, migrarea corpului fungic în regiunea complexului ostiomeatal stâng

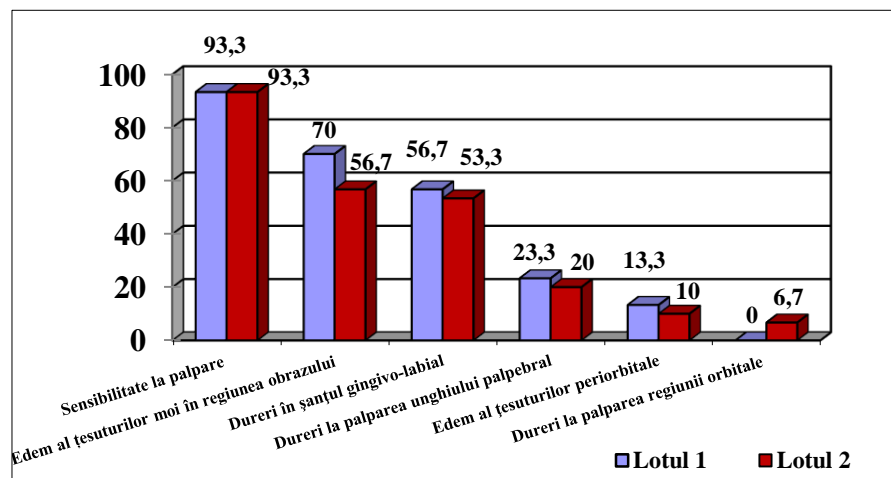


Figura 2. Frecvența acuzelor (%) la pacienții din loturile de studiu

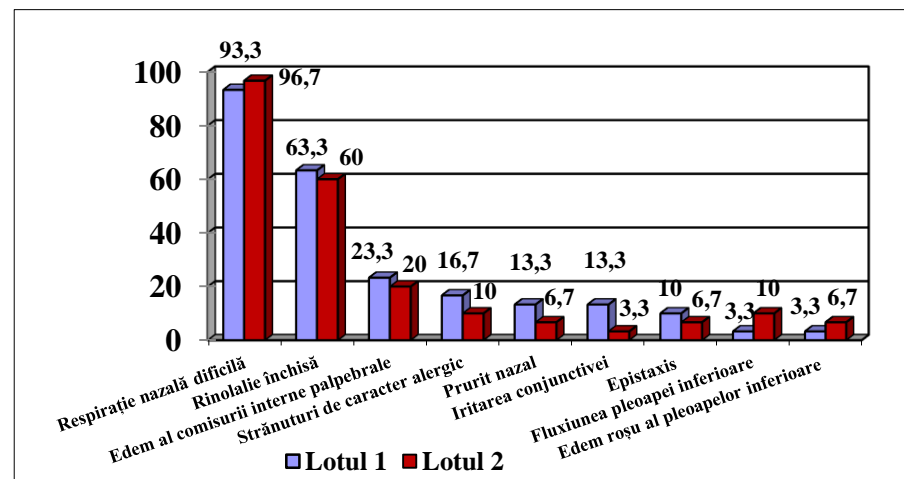


Figura 3. Frecvența manifestărilor clinice (%) la examenul obiectiv otorinolaringologic (palpație) la pacienții din loturile de studiu

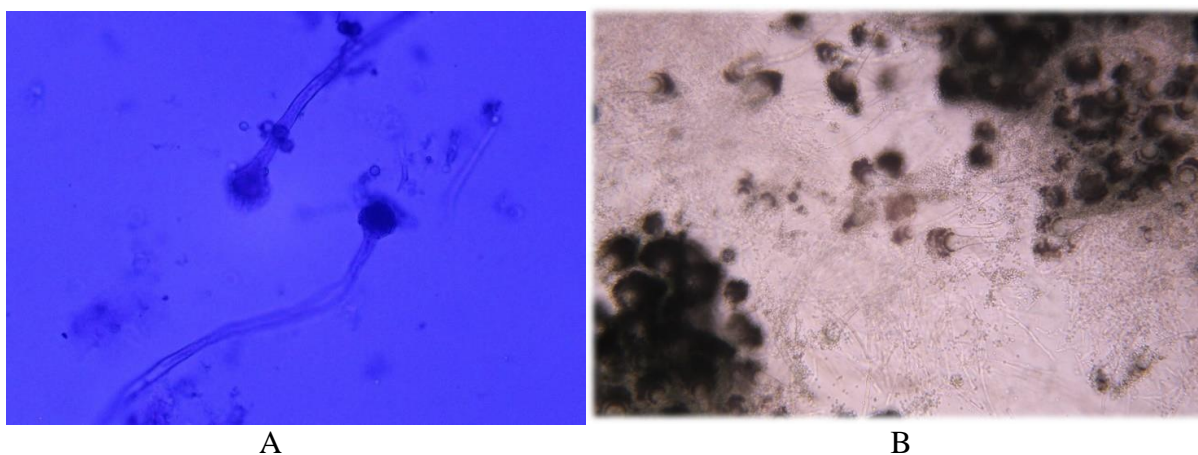


Figura 4. Hife fungice: **A** – *Aspergillus fumigatus*, **B** – *Aspergillus niger*.

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

Frecvența determinării prin cultură a agentului micotic în secretul nazal, determinării agentului micotic prin examen micologic direct și examen histomorfologic, conținutului patologic al mucusului nazal, modificărilor pe scanogramele TC erau similare în ambele loturi de studiu (figura 5).

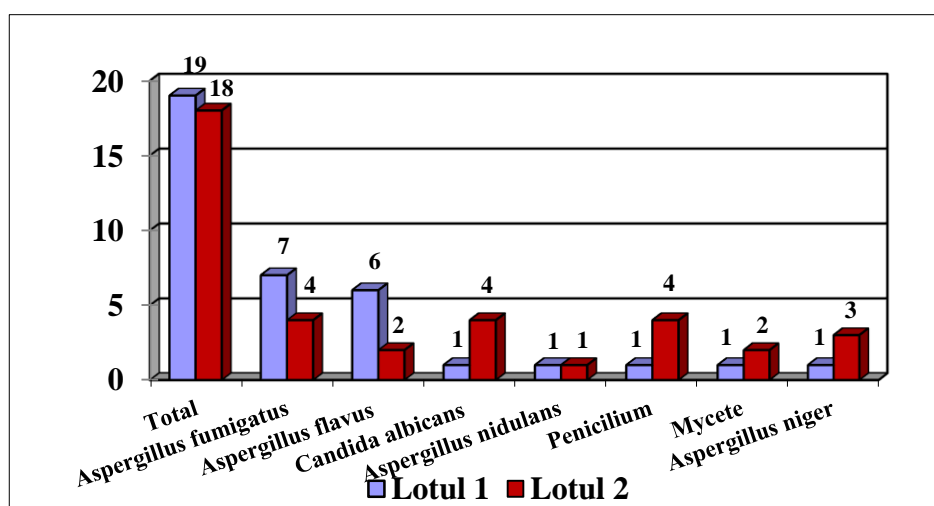


Figura 5. Agenții micotici (cifre absolute) depistați pe mediile de cultură la pacienții din loturile de studiu

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

Examenul histopatologic nu a evidențiat diferențe semnificative statistic în ambele loturi, cu excepția hiperplaziei epitelului mucociliar (60,0% și 26,7%, respectiv; $p < 0,05$) și degenerescenței mucoide în arii extinse (40,0% și 13,3%, respectiv; $p < 0,05$), care au fost constatate semnificativ statistic mai frecvent la pacienții din lotul 1 de studiu, iar degenerescența mucoidă în arii reduse – la pacienții din lotul 2 de studiu (23,3% și 3,3%, respectiv; $p < 0,05$).

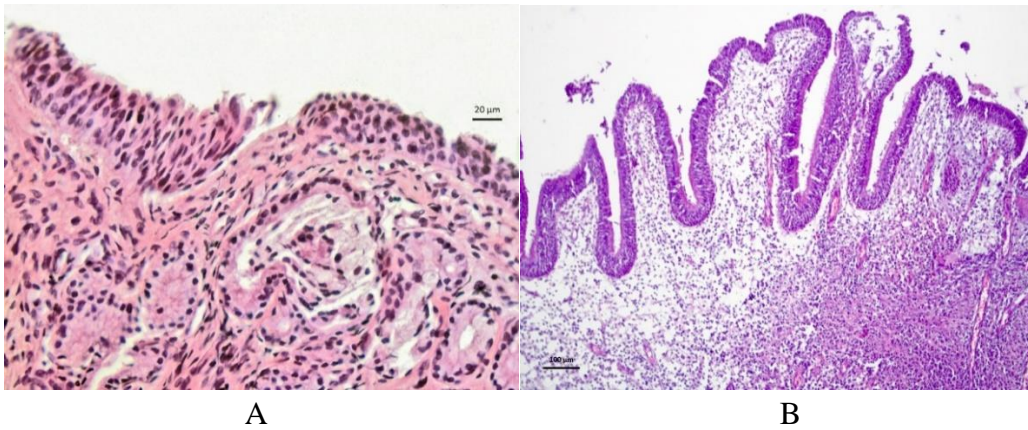


Figura 6. Fragmente tisulare ale mucoasei sinusului maxilar prelevate intraoperator. Colorație hematoxilín-eozină. A – microfotograma x20; B – microfotograma x10

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

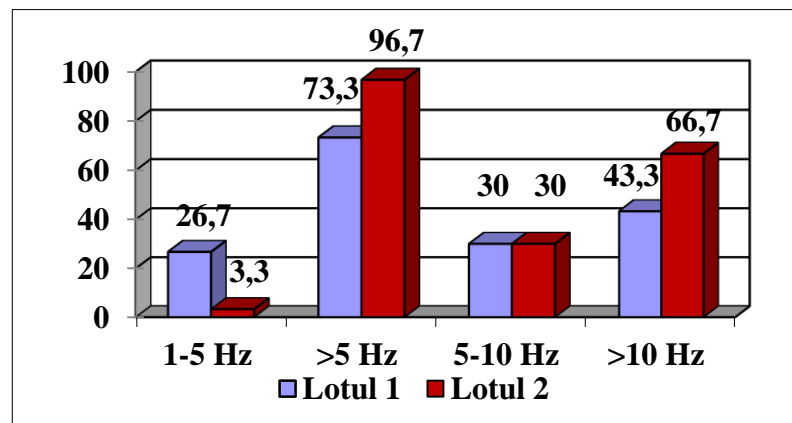


Figura 7. Frecvența bățiilor ciliare la 1 lună după tratament la pacienții din loturile de studiu

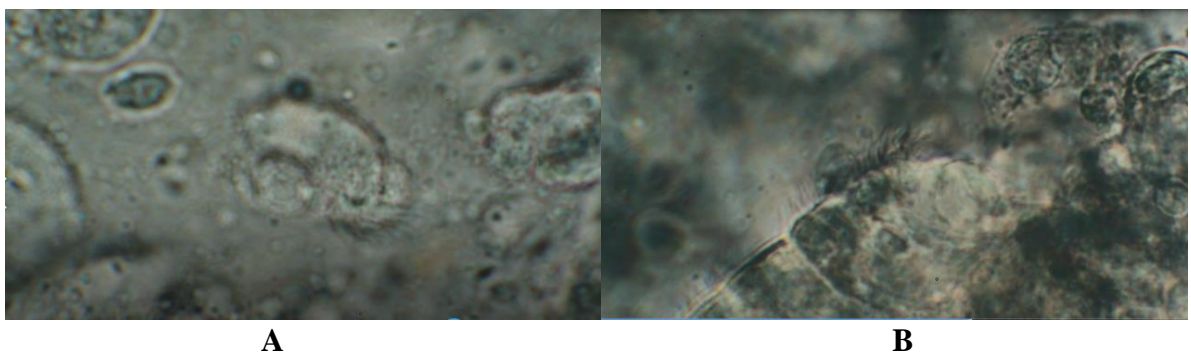


Figura 8. A – microscopie optică în contrast de fază a celulelor epitelului mucociliar nazal, în fază activă de mișcare (x40); B – microscopie optică în contrast de fază a epitelului mucociliar nazal, în fază activă de mișcare (x40).

Evaluarea la internare a calității vieții conform chestionarului SNOT-22 a relevat scoruri mai mari în ambele loturi de studiu (preponderent >60 de puncte), iar valoarea medie a scorului SNOT-22 ($92,33 \pm 1,1$ puncte și $70,0 \pm 2,8$ puncte; $p < 0,001$) și scorul 81-100 de puncte (83,3% și 56,7%, respectiv; $p < 0,05$) au fost semnificativ statistic mai frecvente la pacienții din lotul 1 de studiu (figura 22). Tratamentul chirurgical al pacienților cu FB a contribuit la reducerea statistic semnificativă a severității simptomelor în ambele loturi de studiu: la 1 lună după tratament au dispărut scorurile >60 de puncte și au fost constatate scoruri mai mici, preponderent 0-20 de puncte. Totuși, valoarea medie a scorului SNOT-22 ($3,0 \pm 0,5$ puncte și $17,4 \pm 2,7$ puncte; $p < 0,001$) a fost semnificativ statistic mai mică și scorul 0-20 de puncte (96,7% și 76,7%, respectiv; $p < 0,05$) a fost semnificativ statistic mai frecvent la pacienții din lotul 2 de studiu, iar scorul 21-60 de puncte – semnificativ statistic mai frecvent la pacienții din lotul 1 de studiu (23,3% și 3,3%, respectiv; $p < 0,05$) (figura 9).

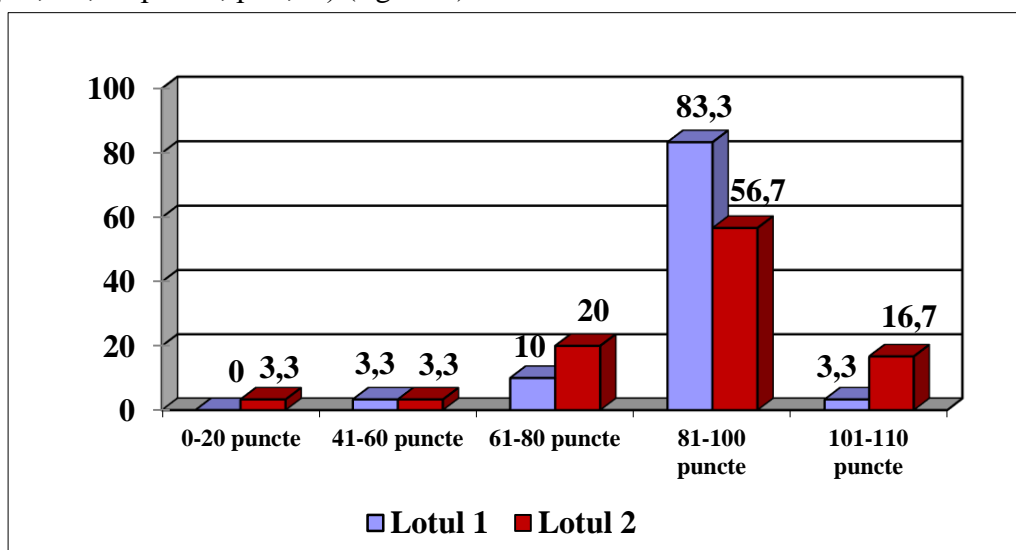


Figura 9. Calitatea vieții la internare, evaluată conform chestionarului SNOT, la pacienții din loturile de studiu

4. SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

FB al sinusului maxilar este cea mai frecventă formă de RSF cronică la adulți, de regulă cu implicare unilaterală, cu o preponderență feminină și printre persoanele imunocompetente. Deși, etiologia, patogeniza și istoricul natural al RSF au fost studiate pe larg, în special în raport cu profilul de citochine, procesele inflamatorii și de remodelare, acestea sunt departe de a fi înțelese complet. În acest scop, sunt necesare studii moleculare, macroscopice, experimentale și epidemiologice suplimentare [11, 28].

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

indicat [28]. Chestionarul SNOT-22 e un instrument util pentru cuantificarea modificării simptomelor și poate fi utilizat pentru a prognoștica amploarea ameliorării postoperatorii [42, 58, 60, 119]. În baza datelor din literatura de specialitate și rezultatele studiului nostru, am elaborat următorul algoritm de diagnostic și tratament standardizat a pacienților cu fungus ball al sinusului maxilar (figura 10).

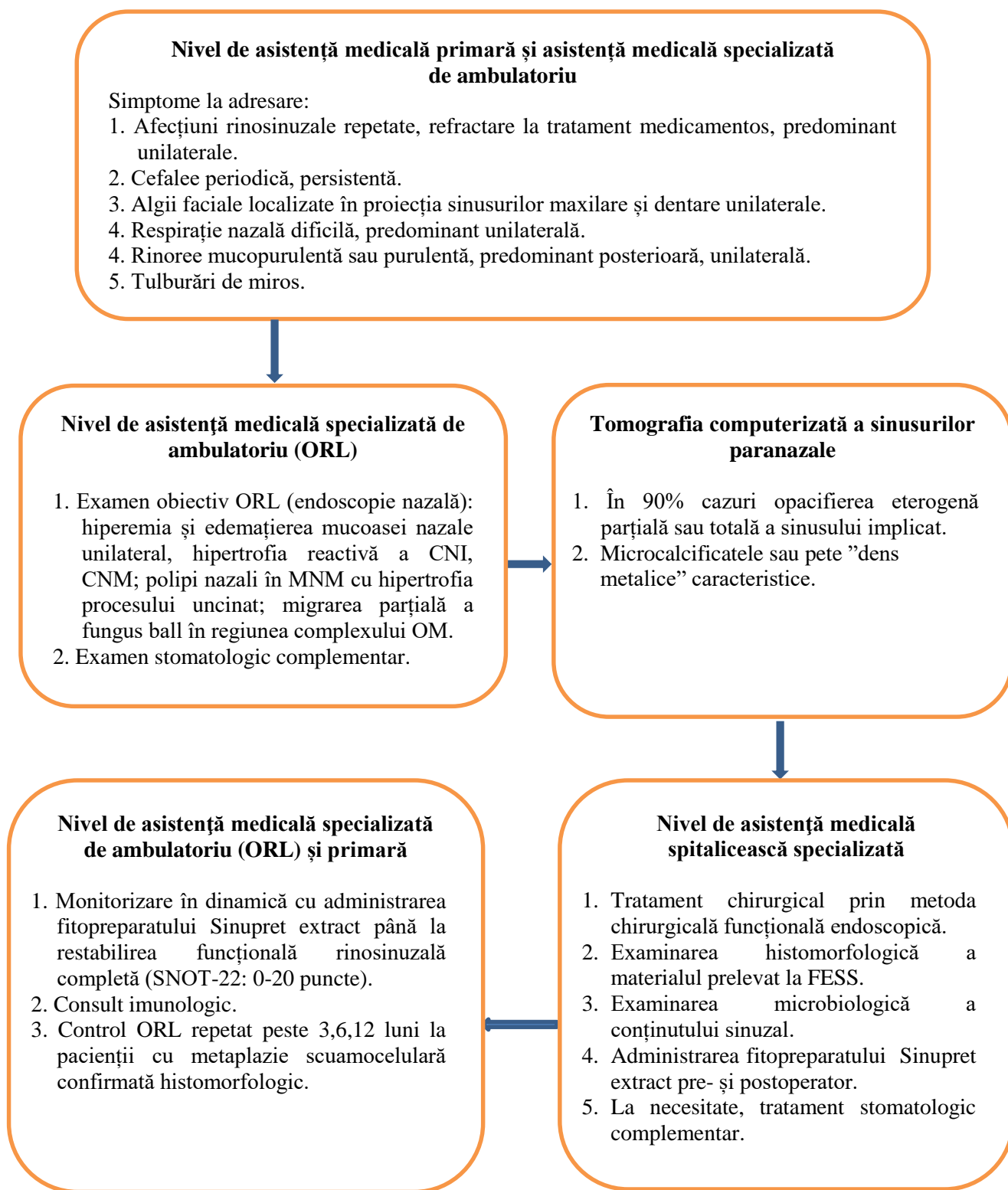


Figura 10. Algoritm de diagnostic și tratament standardizat a pacienților cu *fungus ball* al sinusului maxilar

CONCLUZII GENERALE

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

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Se recomandă medicilor de familie și medicilor otorinolaringologi utilizarea fitopreparatului Sinupret extract în protocolul pre- și postoperator cu scopul restabilirii pattern-ului stării și activității funcționale a epitelului mucociliar nazal la pacienții cu rinosinuzită fungică.
2. Se recomandă examinarea CT a nasului și sinusurilor paranazale la pacienții tratați de rinosinuzită cronică, rezistenți la tratament antibacterian, cu scopul diagnosticării precoce a rinosinuzitelor fungice și conduitei tratamentului eficient.

3. Se recomandă medicilor otorinolaringologi din clinicele universitare, utilizarea videomicroscopiei optice pre- și postoperator, la pacienții diagnosticați cu *fungus ball* cu scopul monitorizării funcționalității epitelului mucociliar nazal, minimalizând riscurile recidivelor cu o evoluție clinică postoperatorie promițătoare.
4. Se recomandă medicilor otorinolaringologi din secțiile spitalicești introducerea examinărilor histomorfologice la pacienții cu *fungus ball* al sinusului maxilar pentru aprecierea riscurilor de metaplazie scuamo-celulară și monitorizare clinică corespunzătoare postoperatorie.
5. Se recomandă medicilor otorinolaringologi din secțiile spitalicești utilizarea metodei histomorfologice ca metodă de diagnostic veridică și certă în cazul pacienților cu *fungus ball* al sinusului maxilar pentru stabilirea agentului etiologic cauzal și aprecierea gradului de invazie tisulară, pentru o clasificare clinică corectă a rinosinuzitelor fungice.
6. Se recomandă medicilor otorinolaringologi utilizarea chestionarului SNOT-22 pentru cuantificarea modificării simptomelor clinice și monitorizarea stării post-operatorii, stabilind criterii corecte de tratament pentru pacienții cu *fungus ball* al sinusului maxilar.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- 1.Orlandi R.R., Marple B.F. The role of fungus in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2010, vol. 43, no. 3, p. 531-537.
- 2.Chakrabarti A., Kaur H. Allergic Aspergillus Rhinosinusitis. *J. Fungi.* 2016, vol. 2, article 32.
- 3.Gungor A.A. On chronic rhinosinusitis and the prevalence of fungal sinus disease: problems of diagnostic accuracy and a proposed classification of chronic rhinosinusitis. *Am. J. Otolaryngol.* 2012, vol. 33, no. 5, p. 543-548.
- 4.Nomura K., Asaka D., Nakayama T. et al. Sinus FB in the Japanese population: clinical and imaging characteristics of 104 cases. *Int. J. Otolaryngol.* 2013, vol. 2013, article 731640.
- 5.ELBadawy N.E., Meawed T.E., El-Anwar M.W. Laboratory approach for detection of non-invasive fungal rhinosinusitis: A case-control study. *Int. Arab. J. Antimicrob. Agents.* 2016, vol. 6, no. 1, article 2.
- 6.Patrascu E., Manea C., Sarafoleanu C. Difficulties in the diagnosis of fungal rhinosinusitis - Literature review. *Rom. J. Rhinol.* 2016, vol. 6, no. 21, p. 11-17.
- 7.deShazo R., Chapin K., Swain R. Fungal sinusitis. *N. Engl. J. Med.* 1997, vol. 337, no. 4, p. 254-259.
- 8.Epstein V.A., Kern R.C. Invasive fungal sinusitis and complications of rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2008, vol. 41, no. 3, p. 497-524.
- 9.Soler Z.M., Schlosser R.J. The role of fungi in diseases of the nose and sinuses. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2012, vol. 26, no. 5, p. 351-358.
- 10.Zhu H., Zhang W., Guan J. et al. CT imaging and clinical features of sinus FB with bone erosion. *J. Nat. Sci.* 2015, vol.1, no.4, article e69.
- 11.Ravindra P., Viswanatha B. A clinicopathological and microbiological study of fungal rhinosinusitis. *J Otolaryngol ENT Res.* 2019; 11(1): 49-52.
- 12.Ababii I., Postovoi S., Sandul A. *Micozele în otorinolaringologie.* Chișinău: Centrul Editorial Poligrafic "Medicina", 2009, 200 p.

13. Cabac V., Sandul A., Lupei O. et al. Particularitățile clinico-evolutive ale micetomului cu localizare în sinusul maxilar. *Anale științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu"*, 2011, ediția XI-a, vol. 4 "Probleme clinico-chirurgicale", p. 271-275.
14. Manea C., Sarafoleanu D., Sarafoleanu C. Aspecte diagnostic-terapeutice ale rinosinuzitelor fungice localizate. *Viața Medicală*. 2012, nr. 21 http://www.viata-medicala.ro/Aspecte-diagnostic-terapeutice-ale-rinosinuzitelor-fungice-localizate.html*articleID_5264-dArt.html (vizitat 17.03.2016).
15. Lop-Gros J., Gras-Cabrerizo J., Bothe-González C. et al. FB of the paranasal sinuses: Analysis of our serie of patients. *Acta. Otorrinolaringol. Esp.* 2016, vol. 67, no. 4, p. 220-225.
16. Jiang R.S., Huang W.C., Liang K.L. Characteristics of Sinus FB: A Unique Form of Rhinosinusitis. *Clin Med Insights Ear Nose Throat*. 2018; 11: 1179550618792254.
17. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V., Sardari V., Pantea V., Andronache L. et al. *Investigații biochimice. Volumul II. Micrometode. Elaborare metodică*. Chișinău: Tipografia „Elena VI”, 2010, 97 p.
18. Aribandi M., McCoy V., Bazan C. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. *Radiographics*. 2007, vol. 27, no. 5, p. 1283-1296.
19. Helliwell T. Inflammatory diseases of the nasal cavities and paranasal sinuses. *Diagn. Histopath.* 2010, vol. 16, no. 6, p. 255-264.
20. Chakrabarti A., Denning D., Ferguson B. et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope*. 2009, vol. 119, no. 9, p. 1809-1818.
21. Hua M.W., Wu C.Y., Jiang R.S., Chang C.Y., Liang K.L. Validate the classification of fungal rhinosinusitis: A retrospective analysis of 162 patients at a single institution. *Clin Otolaryngol*. 2019; 44(6): 1131-1137.
22. Nicolai P., Lombardi D., Tomenzoli D. et al. FB of the paranasal sinuses: experience in 160 patients treated with endoscopic surgery. *Laryngoscope*. 2009, vol. 119, no. 11, p. 2275-2279.
23. Passali D., Cambi J., Passali F. et al. Phytoneering: a new way of therapy for rhinosinusitis. *Acta. Otorhinolaryngol. Ital.* 2015, vol. 35, no. 1, p. 1-8.
24. Golusinski W. Recommendation for Sinupret as a supplementary specimen in pharmacological treatment of rhinosinusitis. *Otolaryngol. Pol.* 2013, vol. 67, no. 5, p. 223-227.
25. Daudia A., Jones N. Advances in management of paranasal sinus aspergillosis. *J. Laryngol. Otol.* 2008, vol. 122, no. 4, p. 331-335.
26. Hathiram B.T, Khattar V.S. FBs of the Paranasal Sinuses. *Otorhinolaryngol. Clin.: Int. J.* 2009, vol. 1, no. 1, p. 33-35.
27. Naik S., Ravishankar S., Deekshith R. et al. Management of fungal sinusiti: A retrospective study in a medical college hospital. *Online. J. Otolaryngol.* 2015, vol. 5, no. 3, p. 39-47.
28. Grosjean P., Weber R. FBs of the paranasal sinuses: a review. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2007, vol. 264, no. 5, p. 461-470.
29. Fanucci E., Nezzo M., Neroni L. et al. Diagnosis and treatment of paranasal sinus FB of odontogenic origin: case report. *Oral. Implantol. (Rome)*. 2014, vol. 6, no. 3, p. 63-66.
30. Pant H., Schembri M., Wormald P. et al. IgE-mediated fungal allergy in allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope*. 2009, vol. 119, no. 6, p. 1046-1052.

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

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

✓ **Compendiu didactic:**

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

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

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

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

✓ **articole în reviste din străinătate recenzate**

4. **Gariuc L.** Non invasive fungal rhinosinusitis. Allergic fungal rhinosinusitis. *Folia Otorhinolaryngol. Pathol. Respiratoriae*. 2019; 2 (25)/ISSN 2310-3825: 59-66.

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

✓ **articole în reviste de categoria B**

5. **Gariuc L.** Rinosinuzitele fungice. *Moldovan Journal of Health Sciences (Revista de Științe ale Sănătății din Moldova)*. 2019; 2 (19)/ISSN 2345-1467: 90-109.
6. **Gariuc L. (Cojocari)**, Sandul Alexandru. Fungal rhinosinusitis: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Mold. Med. J.* 2018; 2 (61)/ISSN 2537-6381: 43-50.
7. **Gariuc L. (Cojocari)**, Sandul A. Rinosinuzitele fungice non-invazive. Colonizare locală cu funghi saprofiti și fungus ball. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; 3 (55)/ ISSN 1024-7696: 176-180.
8. **Gariuc L. (Șciurov)**, Sandul Alexandru. Noțiuni generale de anatomie clinică, fiziologie și fiziopatologie rinosinuzală. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016, nr. 3, p. 214-219. Categoria B. ISSN 1024-7696
9. **Gariuc (Șciurov) Lucia**. Rinosinuzitele fungice: aspecte generale de etiologie, fiziopatologie, diagnostic și tratament. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016, nr. 3, p. 227- 231. Categoria B. ISSN 1024-7696

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

10. **Gariuc L. (Cojocari)**, Sandul A. Function of the mucociliary epithelium in patients with maxillary fungus ball. *Abstract book of 42-nd Conventus Societas Latina. 4-th Congress of the Romanian Rhinologic Society*. Sinaia, Romania, 6-9 september, 2017, p. 10-11. ISSN: 2069-6523

11. **Gariuc L. (Cojocari).** Funcția epiteliului mucociliar la pacienții cu fungus ball al sinusului maxilar. *Culegere de rezumate științifice ale studenților, rezidenților și tinerilor cercetători. USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova, 2017, p. 114. ISBN: 978-9975-82-064-6*
 12. **Gariuc L.** Fungal rhinosinusitis- why do I like it? *Abstract book of the 5th Congress of the Romanian Rhinology Society.* Eforie Nord, Romania, 4-7 septembrie, 2019, p. 197. DOI: <https://doi.org/10.2478/rjr-2019-0026>
- **Participări cu comunicări la foruri științifice:**
 - ✓ **internaționale**
 13. **Gariuc L.** Fungal rhinosinusitis- why do I like it? *5th Congress of the Romanian Rhinology Society.* Eforie Nord, Romania, 4-7 septembrie, 2019.
 14. **Gariuc L., Sandul A., Karpischenko S.** Mucociliary epithelium activity in patients with fungus ball of the maxillary sinus. *XXX Marius S. Plouzhnikov International Conference of Young Otorhinolaryngologists.* Sankt Petersburg, Federatia Rusă, 23 may 2018 – premiată cu locul I in categoria Rinologie.
 15. **Gariuc L. (Cojocari), Sandul A.** Function of the mucociliary epithelium in patients with maxillary fungus ball. *42-nd Conventus Societas Latina. 4-th Congress of the Romanian Rhinologic Society.* Sinaia, Romania, 6-9 september, 2017.
 16. **Gariuc L. (Șciurov), Sandul A.** Rolul epiteliului mucociliar al mucoasei nazale în patologiile inflamatorii rinosinuzale. *Conferința de primăvară ”Tehnologii inovative în diagnosticul și tratamentul patologiilor alergice și ORL”.* Odesa, Ucraina, 16-17 mai, 2016.
 - ✓ **naționale**
 17. **Gariuc L., Sandul A.** Fungal rhinosinusitis: key moments. *Conferința națională ORL cu participare internațională ”Updates in the diagnosis and treatment of ENT diseases”.* Chișinău, Moldova, 17 mai, 2019.
 18. **Gariuc L.** Funcția epiteliului mucociliar la pacienții cu fungus ball al sinusului maxilar. *Conferința Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”.* Chișinău, Moldova, 17 octombrie, 2019.
 19. **Gariuc L. (Cojocari), Sandul A.** Limitările diagnostice în rinosinuzitele fungice. *Conferința națională ORL cu participare internațională ”Noutăți în rinologie – ediția a II-a”.* Chișinău, Moldova, 5 octombrie, 2018.
 20. **Gariuc L. (Cojocari).** Schimbările histomorfologice ale mucoasei sinusale maxilare la pacienții cu fungus ball. *Conferința Zilelor Universității consacrată Anului Nicolae Testemițanu, Chișinău, Moldova, 18 octombrie 2018.*
 21. **Gariuc L. (Cojocari), Sandul A.** Funcția epiteliului mucociliar la pacienții cu fungus ball al sinusului maxilar. *Conferința Zilelor Universității consacrată Anului Nicolae Testemițanu, Chișinău, Moldova, 19 octombrie, 2017.*
 22. **Gariuc L. (Cojocari).** Funcția epiteliului mucociliar la pacienți cu fungus ball al sinusului maxilar. *Conferința științifico-practică moldo-română a tinerilor medici ORL. Aniversarea celor 90 de ani de la nașterea academicianului Nicolae Testemițanu, Chișinău, Moldova, 27 aprilie 2017.*