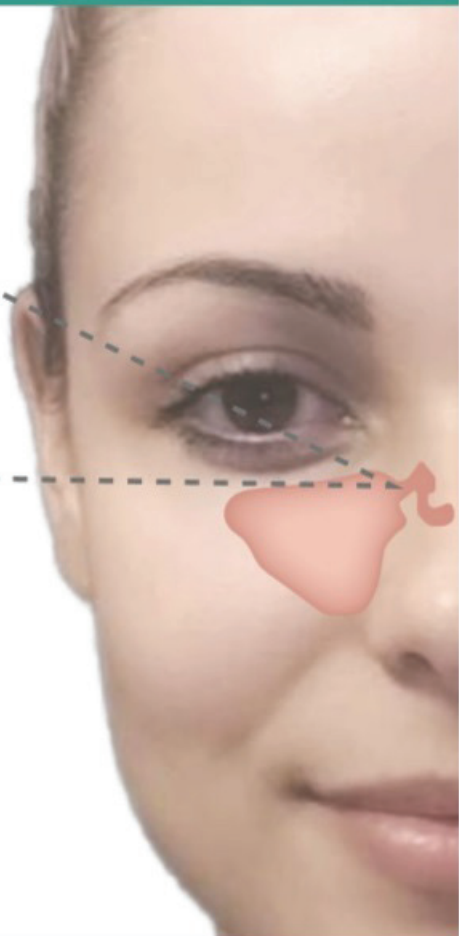


ХРОНИЧЕН РИНОСИНУИТ С НОСНА ПОЛИПОЗА ПРИ ВЪЗРАСТНИ (електронен вариант)



Д-р Георги Кукушев, дм

София, 2020

Посвещава се на Йоана, Александра и Ваня.

Съдържание

1. Предговор

2. Исторически преглед

3. Дефиниция

4. Епидемиология

5. Етиопатогенеза

6. Диагностика

7. Лечение:

а) консервативно (медикаментозно);

б) хирургично.

8. Заключение

1

Предговор

Хроничният риносинусит с носна полипоза при възрастни пациенти е социално значимо заболяване и обект на много изследвания. Според различни източници процентът на пациентите, страдащи от това заболяване, е около 4%.

Лечението му е комбинирано – консервативно оперативно, и ангажира голям брой специалисти от различни специалности. Етиологията му за момента е неизвестна.

Проучване от 2019 година в САЩ показва, че пациентите страдащи от хроничен риносинусит с носна полипоза имат заболяване със сериозна материална тежест. При случаите, на които ще се наложи оперативна интервенция цената за лечението средно е 26 000\$. Средствата за лечение на пациентите, които ще бъдат само на консервативна терапия, отново са значителни 13 000\$ [1].

В България няма реална статистика за това заболяване, поради това в монографията ще бъдат застъпени проверени международни факти.

Клиниката по ушни, носни и гърлени болести към ВМА-София е с дългогодишни традиции в областта на ринологията. Това е и главната причина да кандидатствам и в последствие да започна работа в нея. Оперативните интервенции са статистически най-честите, извършвани през последните 10 години в тази клиника.

През този период имах възможност също да работя в някои от водещите световни центрове. Натрупаният теоретичен и практически опит, и не на последно място резултатите от лекуваните и оперирани от мен пациенти, ми даде основание да напиша настоящата монография по тематика, която не е била актуализирана в българските ръководства от години.

Надявам се тази монография да предизвика някои въпроси, които стоят на дневен ред пред лекарите в България. Един от тези въпроси е по-общ и е формулиран в самото заглавие.

В международните форуми, учебници и научни статии се използва

терминът „синузит“, респективно „риносинуит“. В България, според настоящия правопис, използваме терминът „синуит“, респективно „риносинуит“.

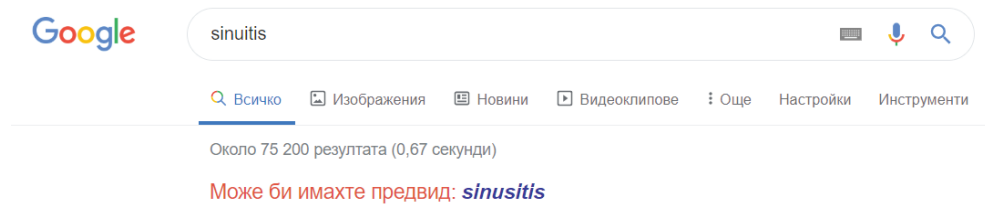
Справката в познатия на поколения български медици справочник „Terminologia medica polyglotta” показва, че се касае за дублетна формата: sinusitis, sinuitis, -itidis, f: синузит, синуит – възпаление на околоносна кухина.

Направих и допълнителна справка с хабилитиран преподавател от катедрата по латински език (доц. Петя Стоянова). По правило термините, означаващи възпаление, се образуват от основата на думата, име на орган или част от тялото на гръцки + суфикс – itis, който също е гръцки (в по-голямата си част термините в клиничната медицина са сложни, дву-, три- и повече съставни, и са на гръцки). В случая няма гръцко название за „околоносна кухина“ и трябва да се използва латинското sinus (f), съществително име по четвърто склонение. Основата на това име е sinu- и по правило трябва да се прибави към нея суфикса –itis, и така получаваме sinu-itis, един хибриден латинско-гръцки сложен термин.

Понякога езиковите правила се нарушават, често от гледна точка на благозвучието и нормата се измества от говорния навик.

Това е вероятното обяснение за замяната на един коректен в езиково отношение термин с друг, който не е терминологично издържан, но звучи по-добре и е по-ясен.

На Фиг. 1 по-долу е онагледено възможно най-ясно защо терминът синуит е морално остарял.



Мнението на автора е, че термините „синусит“ и „риносинусит“ ще улеснят оториноларинголога и същевременно ще са в синхрон с международната употреба. Независимо от това в монографията ще бъде използван актуалният правопис.

В частта „Хирургично лечение на хроничния риносинусит с носна полипоза“ е застъпена съвременната класификация на оперативните интервенции на околоносните кухини. Надявам се, повече колеги да обърнат внимание на терминологията с цел по-коректни епикризи и яснота за извършената хирургична интервенция.

Направен е задълбочен анализ на образните методи, използвани за обективизиране на патологичните процеси на носа и околоносните кухини.

Историческият преглед представя оригиналните фигури, предоставени от университетите, в които са работели някои от най-известните лекари, имащи отношение към носната полипоза.

Също така, бих искал да отбележа, че ендоскопската синус хирургия е „златен стандарт“ в оперативното лечение на всички възпалителни заболявания на околоносни кухини.

Всичко това ни насочва към извода, че вече трябва да приложим повече от достиженията на съвременната медицина, и по-старите схващания и оперативни методи да оставим в предишните ръководства по оториноларингология.

Монографията е предназначена за широк кръг специалисти, имащи интерес към диагностиката и лечението на хроничния риносинусит с носна полипоза при възрастни.

от автора

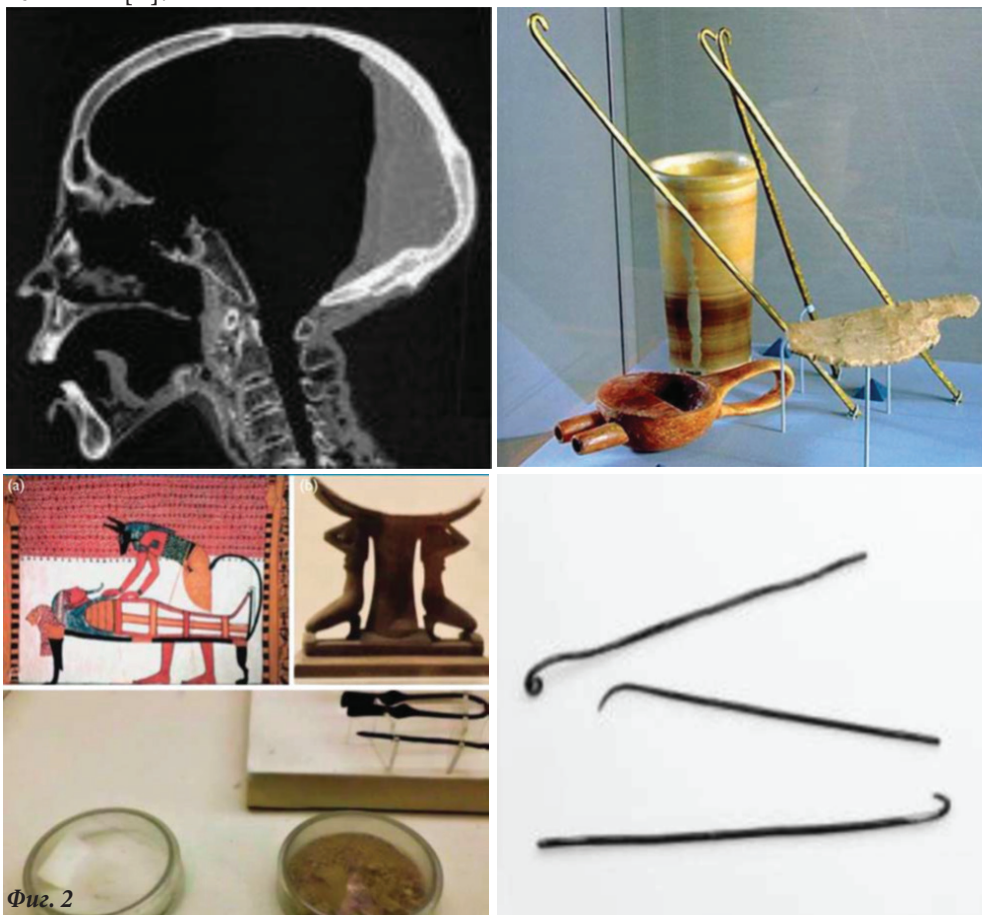
2

Исторически преглед

Историческият преглед на познанията на предходните поколения по отношение носната полипоза показва изключителната далновидност на лекарите, живели преди няколко хилядолетия. Част от теориите звучат правдоподобно и в наши дни.

Носната полипоза е позната на човечеството от над 4000 години, като и до сега етиологията остава неизяснен въпрос.

В папируси от древен Египет за първи път се описват носните полипи [1]. Разбира се голямата част от техните познания в областта на анатомията на носната кухина се базират на мумификационните техники [2].



Самият Хипократ (460-370 г. пр.Хр) дава наименованието „полип“ по аналогия на морския полип (морско животно, което е способно да регенерира при нараняване на част от тялото му).

Въпреки времето, в което е живял, някои от възгледите по повод носната полипоза и до ден днешен имат актуален характер. Хипократ ги описва като „сакове със задържан секрет, които водят до затруднено носно дишане и намалено обоняние“. И наистина част от носните полипи имат кистозна структура, като при отстраняването им нерядко изтича серозна течност. Клиничната картина, която Хипократ описва преди 2000 години остава непроменена.

Гениалният, за своето време, индийски хирург Сушрута роден 600 г. пр. Хр. (считан за „бащата“ на ринохирургията) [3], разглежда в книгата си „Сушрута Самхита“ носните полипи (Arsas). Обръща специално внимание на техните първопричини и симптоми, като част от



Фиг. 3 Снимковият материал е използван с писменото разрешение на Генерал Майор Проф. д-р Ашраф Ахмед от Египет.

генерализирания едем и прави аналогия с разрастването на хемороидите.

Следват години на забавяне темповете на развитие на медицината и в частност, оториноларингологията. Много велики учени са правели опити за визуализация на тясната и трудно осветима носна кухина.

Френският лекар Пиер Борел (1620-1671) е признат за първият медик, използвал конвексното огледало като източник на светлина за изследване на носа (риноскопия) и гърлото (фарингоскопия) [4].

Лекарите Боцини и Тойнби въвеждат използването на изкуствена светлина [5].

Английският лекар Морел Макензи (7 July 1837 – 3 February 1892), считан за баща на оториноларингологията, и Краузе разработват примки за отстраняване на формации от УНГ органите, като носната примка на Краузе все още носи неговото име във всички медицински каталози [6].



Фиг.4 На снимката е представена етмоидална примка по Краузе.

Интересно е да се отбележи, че Морел Макензи е бил толкова известен, че през 1887 година е поканен като консултант за изясняване състоянието на принцът на Германия, в последствие коронясан като Император Фридрих III. Немските медици, в това число великият патолог Рудолф Вирхов, Карл Герхард, Адалберт Тоболд и бащата на асептиката Ернст Бергман били на мнение, че се касае за карцином. Морел Макензи определил заболяването като доброкачествено и не налага оперативно лечение. За нещастие Морел Макензи допуснал

грешка, императорът царувал по-малко от четири месеца, а това довело до провал на кариерата му и обтягане на отношенията между Германия и Англия [7].

Фридрих Хофман (1841) и Антон фон Трьолч, в чест на когото е и най-голямата награда на немското дружество по оториноларингология (1855), се считат за откриватели на конвексното огледало с отвор за окото, което до ден днешен се използва от много, предимно по-консервативни колеги. Това откритие позволява осветяването на кухини като носната кухина, фаринкса, ларинкса и външния слухов проход, без паралакс (видимото изместване на положението на един наблюдаван обект, дължащо се на неговото наблюдение от две различни точки) [8].



Фиг. 5.



Фиг. 6 Снимките са предоставени от университета във Вюрцбург, Германия. Това са автентичните рефлектори, използвани от Антон фон Трьолч и Хофман, които са работели там.

Добрата диагностика в медицината означава добра визуализация на патологичния процес. Повечето органи в човешкото тяло са труднодостъпни и неосветени. Тези проблеми ограничават възможностите на лекарите, от една страна, но от друга - са причина за появата на нови постижения в медицината.

Съществуват исторически данни за развитието на идеята за ендоскопия, но реално първият работещ ендоскоп е предложен през 1806 година от немския лекар Филип Боцини [9]. Отдаденият на науката Боцини умира от тиф на 36 години, без да види резултатите от изобретението си.

Разработената от немския медик технология дава тласък в развитието на множество други ендоскопи, но до 1950 година образът на всички предходни модели не е на нужното ниво и са били трудни за боравене.

В тази историческа справка не мога да скрия своето възхищение и към гения на австрийския хирург Билрот. Всички знаем за стандартизираните от него операции на стомах, по-късно носещи неговото име (Билрот I и Билрот II), визията му по отношение оперативните интервенции на щитовидна жлеза [10], факта, че е първият хирург направил ларингектомия [11], но бях изумен от факта, че именно Билрот е

предложил една от патоанатомичните хипотези за генезата на носната полипоза през 1855 [12].

Той установил, микроскопски, увеличен брой и обем на жлезите в носните полипи и предположил, че хипертрофията на жлезите в носната мукоза води до пролабиране на епитела в лумена на носната кухина. Това разрастване е аналогично на аденом. Теорията му била отхвърлена през 20 век.

Полипектомията е оперативна интервенция, която в продължение на близо две хилядолетия не се променила (до края на двадесети век). Оперативната интервенция при носна полипоза с различни методи и инструменти има за цел отстраняването им от основата (най-често етмоидалния лабиринт). Изискванията за тази интервенция са основни анатомични познания и кратък опит. Разбира се в съседство на носната кухина има „опасни“ зони. Например ако целта е подобрение на носното дишане, то тяхното засягане би било грешка на изкуството. Най-вероятно рецидивите са били често срещани.

Има различни описания на полипектомия, като най-фрапантни са с разделяне на твърдото небце, разширяване на ноздрите и дори дегловинг за по-добра визуализация. Медицината е била емпирична наука, базираща се на принципа „проба-грешка“.

Средата и края на деветнадесети век бележат началото на съвременните оперативни интервенции, практикуващи и по настоящем.

Фрир и Килиан въвеждат субмукозната резекция при операция за корекция на носната преграда.

През 1893 Джордж Калдуел и Хенри Люк през 1897 въвеждат радикалната антростомия – достъпът е през фоса канина за отстраняване на патологично променената мукоза на максиларния синус, а съустяването е по долната латерална стена на носната кухина за дренаж [13].

Както бе отбелязано по-горе инструментите и апаратурата постепенно

започват да приличат на съвременните.

Анестезията, медикаментите и всички останали сфери на научнотехническият прогрес подпомагат работата на хирурга оториноларинголог.

По лични наблюдения на автора някои от тези оперативни интервенции, към момента на публикуване на тази монография, все още са сред честите оперативни интервенции в областта на носа и синусите в България (практикувани от оториноларинголози и лицево-челюстни хирурзи). Особено жалко е, че радикалната антростомия по Каудуел и Люк все още се практикува при банални максиларни синусити (кисти, полипи и от одонтогенен произход). Дискусията за „златен стандарт“ при операциите на околоносните кухини - ендоскопският, за който ще стане дума по-долу, е приключила преди повече от 20 години в западния свят, а в България дори не е проведена.

Най-новата концепция в ринохирургията, която промени философията на оперативните интервенции е разработена в Грац, Австрия от проф. Месерклингер. Все още неговите ученици си спомнят интересната история, при която по време на дисекционни упражнения в патологията на скоро починал пациент професорът, който е бил пушач, бил извикан в клиниката по спешност. Случайно част от пепелта паднала в отворения максиларен синус. След час професорът се върнал и забелязал, че пепелта мигрира през остиума на максиларния синус в средни носов ход. Това дава нова светлина на философията, какво целим с оперативните интервенции на носа.

Това откритие съвпада по време с развитието на ендоскопската апаратура. Британският физик Харолд Хопкинс (06.12.1918 г. – 22.10.1994 г.) разработва т.нар. „rod lenses“, лещи, които плътно заемат мястото между отделните фокусни лещи, с което се получава по-добра картина дори при малък диаметър на ендоскопа [14].

Хопкинс патентова т.нар. “rod lenses” през 1959 година. Виждайки

потенциал в идеята, Карл Щорц купува патента през 1967 година и започва производството на революционно нови ендоскопи с брилянтна картина и добра осветеност на обекта [15].

По-късно проф. Месерклингер, неговият ученик проф. Щамбергер и проф. Кенеди от САЩ дават наименованието FESS (functional endoscopic sinus surgery) на тази оперативна концепция за запазване и възстановяване на мукоцилиарния клирънс.

Хирургията на носа, околоносните кухини и основата на черепа се развива и в другото направление – хирургията с операционен микроскоп.

По същото време, когато Карл Щорц започва производството на първите съвременни ригидни ендоскопи, фирмата Цайс, тогава разделена в двата завода Йена (ГДР) и Оберкохен (ФРГ), представя първите операционни микроскопи. В източната част проф. Розмари Албрехт през 1950 година за първи път експериментирала с разработения прототип, който бива официално представен през есента на 1952 година на лайпцигския търговски панаир. Западногерманската компания Цайс Оберкохен под ръководството на физика Ханс Литман създават операционния микроскоп (ОРМІ 1), представен от известния отолог проф. Хорст Лудвиг Вулщайн на световния конгрес в Амстердам. ОРМІ 1 е по-качественият продукт и скоро завладява и други сфери от медицината. През 1958 година е използван в ринохирургията [16].

Важно е да се отбележи, че чак до края на 90-те години на миналия век е имало съревнование между големите школи по синус хирургия. До тогава редица водещи центрове имат предпочитания към оперативният микроскоп на Цайс в сравнение с ендоскопите на Щорц. Има описани и комбинирани методи (микроскопски и ендоскопски) за оперативни интервенции с абривиатурата (COMET Surgery) [17].

Пионерите в оперативните интервенции на основата на черепа описват своите методи в учебници и монографии, използвайки именно микроскопския метод [18], [19].

Развитието на CCD (charge-coupled device) и CMOS (complementary metal-oxide-semiconductor) чиповете доведе до скок в разделителната способност на камерите, които се закрепят за ригидните ендоскопи. Ендоскопският подход се разви и измести микроскопският. В момента световният „златен стандарт“ при хирургията на околоносни кухини е ендоскопският.

В настоящата монография е включено и авторското виждане за бъдещото развитие на ендоскопската техника. Прототипът, който разработих е ригиден ендоскоп за ринохирургия и диагностика. Предимствата са свързани с намалената хроматична аберация, ергономичността и не на последно място, с редуцираното тегло спрямо конвенционалните ендоскопи с прикачена камера. Моделът е описан по-подробно в главата „Диагностика“. Същият бе предствен през 2017 година на годишния конгрес на немското дружество по оториноларингология [20].

Библиография

1. Polypus of the Nose. By Eugene S. Yonge, M.D. 174 pp. London and Manchester: Sherratt and Hughes. 1906. (1906). The Journal of Laryngology, Rhinology, and Otology, 21(12), 655-656. doi:10.1017/S1755146300178497
2. Ashraf Ahmed Yakoot, The journey of the evolution of rhinology. The Egyptian Journal of Otolaryngology, 2013, 29:136–142
3. An English Translation of The Sushruta Samhita
4. Werner E. Gerabek, Bernhard D. Haage, Gundolf Keil, Wolfgang Wegner (Hrsg.): Enzyklopädie Medizingeschichte. Walter de Gruyter, 2005, ISBN 3-11-015714-4
5. Die Untersuchung des Gehörgangs und Trommelfells. Ihre Bedeutung. Kritik der bisherigen Untersuchungsmethoden und Angabe einer neuen.
6. A First Handbook of Medical Instruments. Third Edition; A. Bhowmik, G. Chatterjea; ISBN 81-7225-001-0
7. Haweis, H. R. (1893). Sir Morell Mackenzie. London: W.H. Allen & Co
8. Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie; Jürgen Strutz, Wolf Mann; Georg Thieme, 2001
9. Bozzini (1806) Lichtleiter, eine Erfindung zur Anschauung innerer Teile und Krankheiten, nebst der Abbildung; Journal der practischen Arzneykunde und Wundarzneykunst; 24 : 107-124
10. Kurzlehrbuch Chirurgie; Volker Schumpelick, Niels Bleese, Ulrich Mommsen; 7., korrigierte Auflage; Georg Thieme, 2006; ISBN 978-3-13-127127-3
11. Schwartz AW; Dr. Theodor Billroth and the first laryngectomy.; Ann Plast Surg. 1978 Sep;1(5):513-6

-
12. Billroth T. Über den Bau der Schleimpolyppen. Georg Reimer, Berlin, pp 1–90
 13. Gleeson, edited by Michael (2008). Scott-Brown's otolaryngology, head and neck surgery (7th ed.). London: Hodder Arnold. ISBN 9780340808931
 14. Berci, G. (1995). „Professor Harold H. Hopkins“. Surgical Endoscopy. 9
 15. Berci, G; Cuschieri, A (December 1996). „Karl Storz, 1911-1996. A remembrance“. Surgical Endoscopy. 10 (12): 1123
 16. H. Gudziol, R. Gottschall, E. Luther; Die Entwicklung der ersten OP-Mikroskope von Zeiss Jena und Oberkochen bis zur Serienfertigung; Laryngo-Rhino-Otologie 2017; 96(01): 27 – 34
 17. Levine, Howard L. et al.: 2005; Sinus Surgery: Endoscopic and Microscopic Approaches; DOI: 10.1055/b-0034-55980
 18. Samii, Madjid, Draf, Wolfgang; Surgery of the Skull Base. An Interdisciplinary Approach; 1989, ISBN 978-3-642-73061-0
 19. Ugo Fisch, Douglas Mattox; Microsurgery of the Skull Base; Thieme, 1988; ISBN 0865772886
 20. Rigid Chip on the Tip Endoscope for Rhinosurgery and Diagnosis; Kukushev, G; GMS Curr Posters Otorhinolaryngol Head Neck Surg 2017;13:Doc043, doi: 10.3205/cpo001597

З

Дефиниция

Според EPOS 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps), клинично хроничният риносинуит с носна полипоза се дефинира като:

Възпаление на носа и околоносните кухини, характеризиращо се с наличието на два или повече симптома (представени по-долу) за период по-голям от 12 седмици:

- Затруднено носно дишане
- Засилена секреция от носа
- Лицева болка/напрежение
- Намалено или липса на обоняние

с ендоскопски доказана полипозно променена мукоза
и/или

КТ данни за мукозни промени в остеомеаталния комплекс и/или околоносните кухини [1, 2].

Обективизацията на заболяването хроничен риносинуит с носна полипоза при възрастни, се осъществява посредством ендоскопия на носа и/или образно изследване (КТ – „златен стандарт“).

„Златният стандарт“ по отношение образното изследване е компютърната томография с коронарни, аксиални и сагитални реконструкции. Този образ е от изключително значение както за поставяне на точната диагностика, така и в следствие за оперативната интервенция.

В по-редки случаи, когато в диференциално диагностичен план съществува съмнение за менинго/енцефалоцеле, туморен процес, дефект на твърдата мозъчна обвивка и други, в допълнение на компютърната томография може да се наложи провеждане на магнитно-резонансна томография.

Важно е да се отбележи, че рентгеновата графия на околоносните кухини има по-скоро историческо значение по отношение точната диагностика и интраоперативното ориентирането за патологичния

процес.

Образните изследвания са разгледани детайлно в главата „Диагностика“.

Хроничният риносинуит с носна полипоза при възрастни по правило протича двустранно. При едностранна полипоза в диференциално-диагностичен план винаги трябва да се мисли за туморен процес [3].

Библиография

1. WJ, Fokkens; Lund, VJ.; Mullol, J., et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012; 50:1–12
2. S2k-Leitlinie Rhinosinusitis (RS) (DGHNO-KHC / DEGAM); B. A. Stuck, Marburg und U. Popert, Kassel; Stand: 04/2017, gültig bis 04/2022
3. Rosenfeld, R. M. et al. (2015) ‘Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis’, *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 152(2_suppl), pp. S1–S39. doi: 10.1177/0194599815572097

4

Епидемиология

Хроничният риносинуит с носна полипоза при възрастни е заболяване, което трудно подлежи на скринингов анализ, особено при големи групи от населението. Значителен процент от случаите остават недиагностицирани.

Използваните въпросници до момента нямат голяма достоверност при разделянето на хроничния риносинуит с и без полипоза, алергичния ринит и други често срещани състояния.

Поради спецификата на заболяването различните епидемиологични данни са с вариращи стойности.

В България не може да се говори за каквато и да било статистика по темата поради непознаването на точната дефиниция на заболяването, често срещаното погрешно кодиране на заболяванията и последващите оперативни интервенции. До скоро клиничните пътеки бяха подвеждащи по отношение кодировката на диагнозата и манипулациите, които опорочават достоверността при използването на данните от Националната здравноосигурителна каса.

Нещо повече, обстояният прочит на европейското становище по отношение хроничния риносинуит и носна полипоза, в частта за епидемиологията, започва с изречението: „Има дефицит на епидемиологични проучвания, изучаващи честотата на хроничния риносинуит с и без носна полипоза най-вече в Европейските държави.“ [1].

Дори в напредналите държави се забелязва небрежност по отношение на щателния преглед. В немалък процент от случаите се разчита само на предна риноскопия, което от своя страна повишава процента на недиагностицираната полипозно променената мукоза в задните отдели на носната кухнина.

В шведският град Шьовде, Йохансон и колеги, провеждат изследване на случайно подбрани 1900 души над 20 годишна възраст от регистъра на града. Честотата на носната полипоза сред изследваните доброволци

е 2,7%, съответно по-често при мъже (2,2 към 1) и астматици [2].

Общонационално проучване в Корея, чрез назална ендоскопия разкрива, че честотата на носната полипоза сред населението е била 0,5% от общата популация [3].

Пишейки тази монография не мога да не изразя за пореден път възхищението си от работата на Мирко Тос. За тези читатели, които не са оториноларинголози навярно това име не говори нищо. През 2018 година този голям учен почина, оставяйки според мен най-подробния, системно написан и всеобхватен учебник по отохирургия. Освен този референтен труд в отологията, установих, че проф. Мирко Тос, е един от най-детайлно изучаващите проблемите на носната полипоза [4]. Неговата съвместна работа с Ларсен е публикувана в престижното оториноларингологично списание „The Laryngoscope”, в което двамата автори представят изследването си на носната кухина и ендоскопска синус хирургия върху направени 69 аутопсии като засягат много аспекти на носната полипоза. Мястото, от което изхождат полипите е видеодокументирано, самите полипи са отстранени, заедно със заобикалящата мукоза за последващо хистологично изследване. Причината за смъртта на пациентите била или сърдечносъдова недостатъчност, или злокачествено заболяване, като средната им възраст е била 73 години. При анализа на резултатите става ясно, че при 32% от изследваните пациенти са установени полипи, като приживе никой не е имал оплаквания [5].

В т.нар. „Leitlinie” на немското дружество по оториноларингология периодично се публикуват актуалните становища за диагностика и лечение на различните нозологични единици в областта.

В изданието от 2017 година, касаещо епидемиологията на риносинуита в Германия, встъпителното изречение е: „Понастоящем в Германия няма надеждни проучвания за епидемиологията на риносинуита“ [6].

Данните за хроничния риносинуит (при двата вида - с или без носна полипоза) са много фрагментирани и зависят от прилагания мащаб. За

Европа годишното разпространение е 10,9% [7].

Статистиката при пациентите с хроничен риносинусит с носна полипоза показва, че заболяването засяга средната възраст около 42 години (типичната възраст на диагнозата, варира от 40–60 години) [8].

Хроничният риносинусит с носна полипоза при възрастни е заболяване, което засяга статистически по-често мъже, отколкото жени. През 2015 година Стивънс и колеги, изследвайки пациенти, на които им предстои ендоскопска синус хирургия, установили, че хроничният риносинусит с носна полипоза при възрастни протича по-тежко при пациентите от женски пол. В това изследване 38% от диагностицираните пациенти били жени, а 62% били мъже с хроничен риносинусит с носна полипоза [9]. Разбира се, тези резултати трябва да бъдат съпоставени и с други проучвания, с по-голям брой наблюдавани случаи.

В изследване, публикувано в „The Laryngoscope“, е разгледан и друг аспект от лечението.

Публикацията представя средните медицински разходи за лечението на 10841 пациенти, страдащи от хроничен риносинусит с носна полипоза. За предвиждане на разходите за определен времеви период, броят на изследваните пациенти е екстраполиран към населението на САЩ. Установено е, че за адекватното им лечение, са необходими 5,7 милиарда долара [10].

При разглеждане на въпроса за епидемиологията на хроничния риносинусит с носна полипоза при възрастни трябва да се подчертае, че това е често срещано заболяване със социално-икономическо значение. В САЩ заболяемостта е между 1%-4%. [1].

Заболяването, протича с намалено качество на живот и значителна морбидност, което го прави клинично важно, налагайки своевременна диагностика, оценка и лечение [11].

Библиография

1. WJ, Fokkens; Lund, VJ.; Mullol, J., et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012; 50:1–12
2. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde populationbased study. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2003 Jul;112(7):625-9
3. Min YG, Jung HW, Kim HS, Park SK, Yoo KY. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey. *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*. 1996;253(7):435-9
4. Per Cayé-Thomasen; In Memoriam: Mirko Tos; *J Int Adv Otol*. 2018 Apr; 14(1): 3–4
5. Larsen PL, Tos M. Site of origin of nasal polyps. Transcranially removed nasoethmoidal blocks as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Rhinology*. 1995 Dec;33(4):185-8
6. S2k-Leitlinie Rhinosinusitis (RS) (DGHNO-KHC / DEGAM); B. A. Stuck, Marburg und U. Popert, Kassel; Stand: 04/2017, gültig bis 04/2022
7. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, Bousquet PJ, Brozek G, Bruno A, Dahlen SE, Forsberg B, Gunnbjornsdottir M, Kasper L, Kramer U, Kowalski ML, Lange B, Lundback B, Salagean E, Todo-Bom A, Tomassen P, Toskala E, van Drunen CM, Bousquet J, Zuberbier T, Jarvis D, Burney P (2011) Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy* 66(9):1216–1223

8. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012; 3:1–298. p preceding table of contents]; [Grigoreas C, Vourdas D, Petalas K, Simeonidis G, Demeroutis I, Tsioulos T. Nasal polyps in patients with rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2002; 23:169–74
9. Stevens WW, Peters AT, Suh L, Norton JE, Kern RC, Conley DB, et al. A retrospective, cross-sectional study reveals that women with CRSwNP have more severe disease than men. *Immun Inflamm Dis.* 2015; 3:14–22
10. Bhattacharyya N, Villeneuve S, Joish VN, et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Laryngoscope.* 2019;129(9):1969–1975. doi:10.1002/lary.27852
11. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):565–572. doi:10.1016/j.jaip.2016.04.012

5

Етиопатогенеза

Хроничният риносинусит с носна полипоза е заболяване, което е описано преди хиляди години, но и до днес няма яснота за отключващия механизъм на болестта.

Авторът на монографията споделя тезата, че хроничният риносинусит с носна полипоза е по-скоро общо понятие на разнородна група заболявания със сходна клинична изява и общ патологичен (хистологичен) субстрат – носни полипи, отколкото отделна нозологична единица. Заболяването е с неясна етиология. Неговият субстрат – носните полипи са бенигнени лезии, които произлизат от мукозата на околоносните кухини (най-често от етмоидалния лабиринт) или от епитела на носната кухина. Носните полипи са често хронично възпалително заболяване [1].

Теориите, обясняващи първопричината за появата им са много, като всички се основават на състояние, при което хроничното възпаление на носа и околоносните кухини причинява едем и различно изразен клетъчен инфилтрат.

Това състояние може да е причинено от разнородна група заболявания с коренно различна етиология, но с обща клинична изява (затруднено носно дишане, засилена секреция от носа, намалено обоняние, понякога тежест и главоболие) и общ патологичен (хистологичен) субстрат – носни полипи. Хистологичният вид на полипозната дегенерация на респираторния епител е идентичен за цялата палитра от различни по етиология заболявания.

Парадоксът, пред който ежедневно сме изправени е, че въпреки напредъка на медицината всички ние оперираме и лекуваме консервативно заболяване, което не разбираме в детайли - неговата патогенеза и етиология.

Преди да се разгледат детайлно патологичните промени, възникващи при хроничния риносинусит с носна полипоза, ще се направи общ преглед на характерните особености на епитела, посилащ различните

отдели на носа и околоносните кухини както и на нормалната флора в носната кухина.

Специално внимание ще се обърне на предпоставките за появата на носна полипоза.

Носната кухина е дълга около 12-14 см и височина около 5 см. Общата повърхност на двете носни кухини е около 160 см² (96.000 см² , ако са включени носни епителни микровъси), а общият обем е около 15 ml [2]. Провеждани са множество апаратни изследвания, като не се наблюдава статистически значима полова и расова разлика в обема на носната кухина.[96], [97], [98].

Проксимално преддверието (*vestibulum nasi*) е покрито с кожа *regio cutanea*, съдържаща потни, мастни жлези и косми *vibrissae*. Последните имат различно разпределение и с течение на времето хипертрофират. По-силно изразени са при мъжете. Космените фоликули и самите косми са обърнати навън. Понякога се преплитат, образувайки подобие на мрежа, с предполагаема защитна функция от навлизане на чужди предмети и организми. След окосмената зона на преддверието се намира преходната зона, стените на която са покрити с многослоен плосък невроговяващ епител. В него са разположени в дълбочина силно кръвоснабдени съединителнотъканни папили. В този участък, намиращите се около 200-300 жлези, произвеждат водниста секреция. Това са малки разпръснати серозни жлези, чиято структура наподобява тази на серозните слюнчени жлези (паротидна жлеза) с голям отвор (с диаметър 0,1- 0,4 mm). [3].

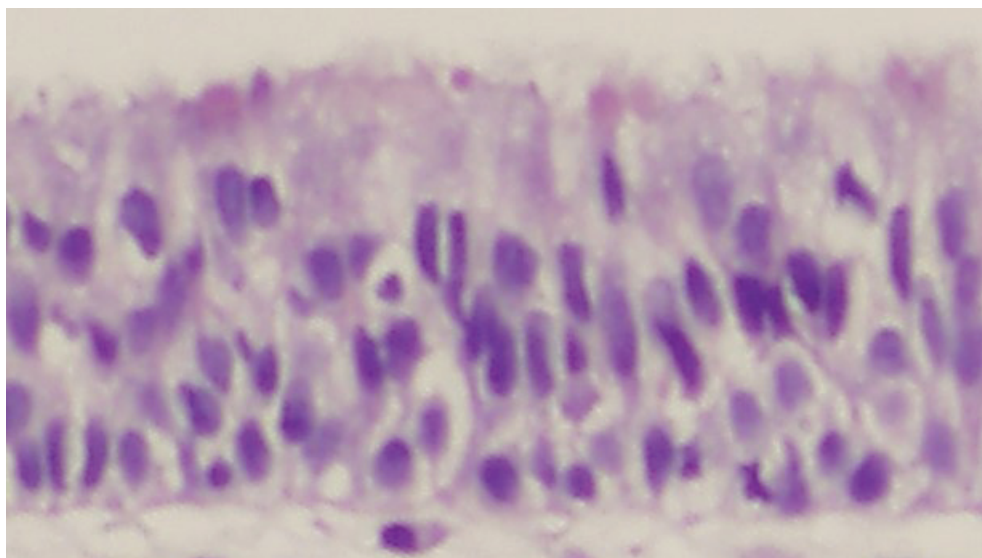
В дисталния край на вестибулума, епителът губи вроговяващия си слой и започва плавен преход в типичния респираторен епител, произхождащ ектодермално, още известен като Шнайдерова мембрана [4].

Лигавицата на носната кухина се дели на респираторна *pars respiratoria* и обонятелна *pars olfactoria*.

Обонятелната част на лигавицата заема участъка на горната част на носната преграда, както и участъци от горната носна конха. Нейната лигавица се отличава с жълтеникавия си цвят. Лигавицата *tunica mucosa olfactoria* съдържа специфични мирисни клетки и разклонени тръбести жлези - *glandulae olfactoriae*, произвеждащи серозен секрет.

В обонятелния участък има множество обонятелни жлези, наречени жлези на Боуман (тубулоалвеоларни серозни жлези), които поддържат влажността върху обонятелната повърхност.

Основната част на лигавицата на носната кухина принадлежи към дихателната част — *tunica mucosa respiratoria*. Дебелината ѝ варира между 1 и 3 mm. Състои се от епител и извънредно дебела съединителнотъканна собствена пластинка *lamina propria*, която съдържа жлези, лимфоидни елементи и кръвоносни съдове. Епителът е респираторен привидно многослоен призматичен (многореден цилиндричен) ресничест *epithelium columnare pseudostratificatum ciliatum* [95].

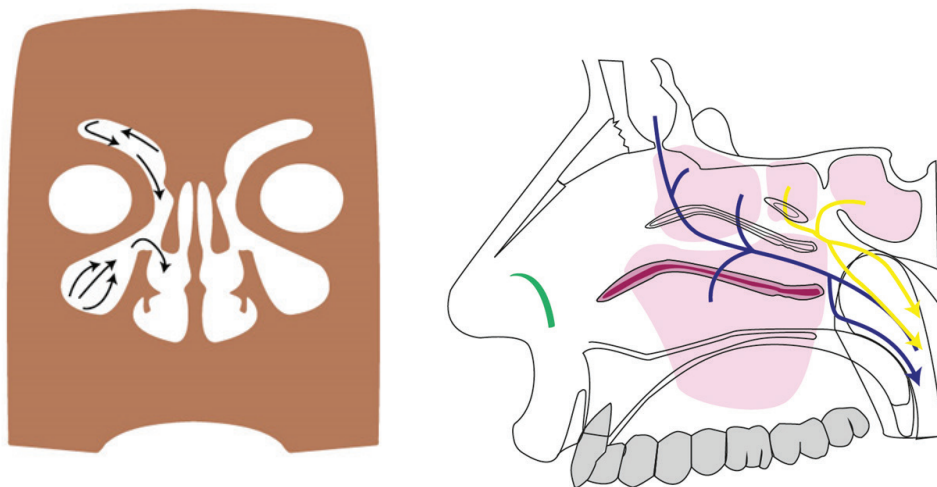


Фиг. 5 Респираторен епител

Респираторният епител на носа и околоносните кухини се състои от следните клетки:

Цилиарни клетки. Те са най-често срещаните. Тяхната функция е да осъществяват т.нар. мукоцилиарен клирънс чрез киноцилиите.

Това е важен защитен механизъм за отстраняване на полепналите по секрета на назалната лигавица инхалирани частици. Тяхна функция е основата да се преосмисли цялостната концепция за оперативните интервенции на носа и околоносните кухини, и да се нарече FESS (Functional Endoscopic Sinus Surgery – Функционална Ендоскопска Синус Хирургия). Активното движение на мукус, предизвикано от движението на киноцилиите на цилиарните клетки следва строго дефиниран път.



Фиг. 6 и 7 представят схематично цилиарното придвижване на мукоза в носа и околностите кухини.

Секретите от максиларния и фронтален синус се дренират в естествените остии в средния носов ход. Дренажът на секретите от предните и задните етмоидални клетки се разделят от т.нар „базална ламела“ на средната конха. Важно е да се отбележи, че представянето на мукоцилиарния път се основава на хирургичната анатомия на етмоидалния лабиринт, която го разделя на преден и заден (разделянето е от базална ламела). Строго анатомичната класификация е, че етмоидалният лабиринт е разделен на преден, среден и заден [4].

Мукоцилиарният транспорт от задните етмоидални клетки и сфеноидален синус имат своето преддверие - сфеноетмоидална ниша (*recessus sphenoeithmoidalis*).

В апикалната част на цилиарните клетки се наблюдават и множество митохондрии, поради засиления метаболизъм от движението на киноцилиите.

Всички цилиарни клетки са покрити с около 300 микровили, подобни

на пръсти изпъквания на цитоплазмата, които увеличават значително контактната повърхност на клетката. Различни са от киноцилиите и не се движат активно. Те задържат влажността на респираторния епител, която е от изключително значение за поддържане на неговите функции [5].

С цел насочване вниманието към предпоставките за развитие на хроничен риносинусит с носна полипоза, които произхождат от дисфункция на мукоцилиарния клирънс, ще разгледам тези заболявания, при които той е нарушен, за да се направи връзката между нормална анатомия, етиология и патофизиология.

При пациентите с автозомно рецесивното заболяване муковисцидоза (дефектният ген CFTR лежи на дългото рамо на 7-ма хромозома 7q31-32) или още известно като кистична фиброза поради дисфункцията на анионния хлориден канал в апикалната част на респираторния епител, образуваният мукус е по-гъст. Това от своя страна води до задръжка на секрет при нормална функция на киноцилиите. Пациентите развиват няколко пъти по-често хроничен риносинусит с носна полипоза поради предпоставката за задръжка на патогенни щамове, алергени и други вредни агенти [6].

Аналогична е картината при рядкото заболяване Young syndrome. Отново се касае за автозомна рецесивна болест, при която секретите на екзокринните жлези са с по-висок вискозитет [7].

Сходен патофизиологичен механизъм за образуване на носна полипоза, но с коренно различна генеза е първичната цилиарна дискенезия или по-разпространеното понятие синдром на Картагенер. Заболяването е фенотипно и генотипно хетерогенно, като до този момент са известни три генетични мутации [8]. Синдромът на Картагенер се характеризира с нарушена функция на киноцилиите, което води до блокаж на мукоцилиарния клирънс. Клиничната картина на заболяването е обширна, като се имат предвид засегнатите органи, **но**, но

я представям като предпоставка за развитието на хроничен риносинуит с носна полипоза, който е и темата на монографията.

Halama изследва честотата и разпределението на епителните клетки в носната лигавица на човека, използвайки електронна микроскопия. Неговите наблюдения показваха, че в предната една трета от носната кухина броят на киноцилияте е минимален, като ресничките започват да се появяват точно зад предния ръб на долната носна конха. Самите околоносни кухини са плътно покрити от респираторен епител, богат на реснички. Моделът на разпределение на цилиарните клетки съответства добре на носния въздушен поток. Плътноста на цилиарните клетки е обратно пропорционална на линейната скорост на вдишващия въздух в носната кухина. Броят на ресничестите клетки в носната кухина се увеличава в посока отпред назад. В параназалните синуси плътността на тези клетки е висока, освен в близост до остиумът на максиларния синус, където плътността им е намалена наполовина. Епителни клетки без цилии са открити в сравнително малко области: преден аспект на средна и долна носна конха и предната част на носната преграда. Ниската температура, силният поток при вдишване, ниската влажност и замърсеният въздух също могат да допринесат за намаляване на броя на цилиарните клетки в предната част на носната кухина [9].

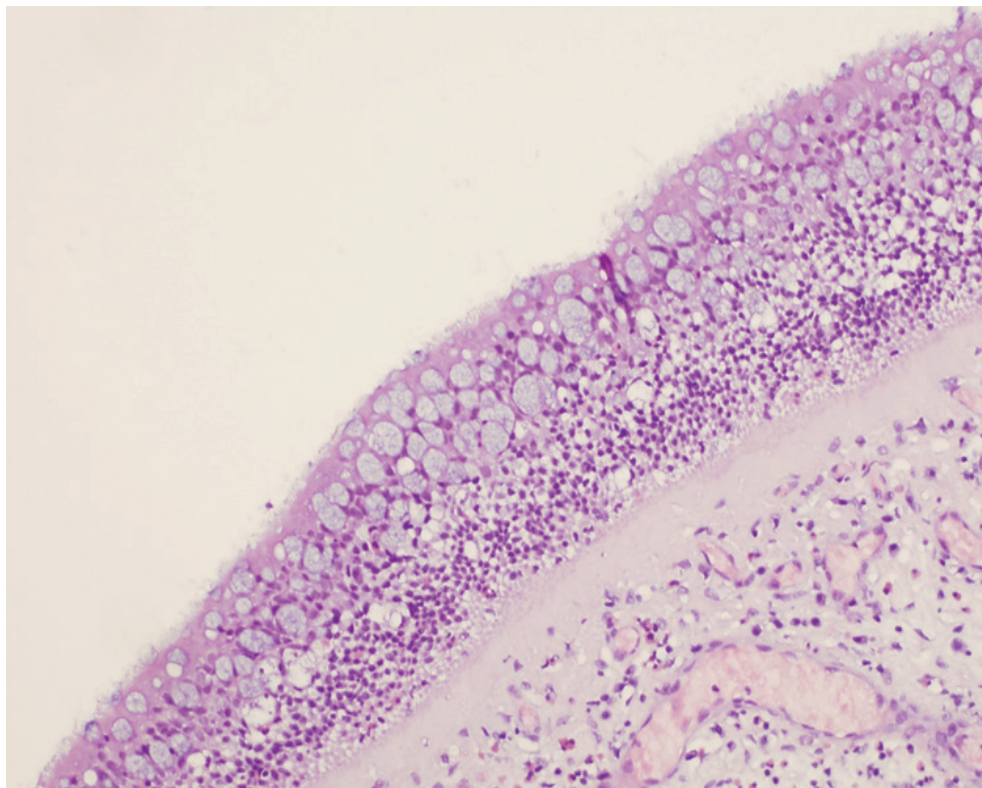
При операциите на носа и околоносните кухини запазването на мукуциларния клирънс трябва да бъде водещ критерий. Интервенциите целят подпомагане мукозния транспорт. Всяко нарушаване целостта на респираторния епител води до покриване на дефекта със съединителна тъкан, която допълнително затруднява придвижването на секретите към епифаринкса.

Цилиндрични клетки - без киноцилии.

Цилиндричните клетки приличат на цилиарните клетки. Те започват върху базалната мембрана и се простират с апикалната си част до лумена на дихателните пътища, където имат само микровили. Микровилите,

както по-горе бяха кратко описани, са цитоплазмени разширения на клетъчната мембрана, които имат способността да абсорбират химични съединения. Грипният вирус също използва този тип клетки като подходящо място за инфектиране на носната лигавица. Благодарение на микроворките повърхността на клетката може да бъде увеличена над 600 пъти. Цилиндричните клетки също съдържат многобройни митохондрии в апикалната част, като признаци на активен метаболизъм в този участък [10].

Чашковидните клетки, наричани също слюзни клетки, се преплитат между цилиарните и цилиндричните клетки в целия епител. Хипотезите са, че са преобразувани цилиндрични клетки. Чашковидните клетки образуват вакуоли, които се състоят от муцин или муциген вътре в клетката и в горната част на клетката, докато ядрото е притиснато надолу към основата. Подобно на цилиарните клетки, разпределението им е по-често в задната част на носа, отколкото в предната част. Средният брой чашковидни клетки е около 4.000-7.000 клетки на mm². Тези клетки са муцин-секретиращи клетки или още известни като едноклетъчни жлези. Обемът на техните секрети, влизащ в състава на носните секрети е по-малък, в сравнение със субмукозните жлези. Малко се знае за механизмите на тяхното освобождаване. Чашковидните клетки не са под контрола на вегетативната нервна система, както субмукозните жлези, но реагират на дразнители от околната среда или ентеротоксини, както и други фактори. Броят на чашковидните клетки се увеличава по време на хронично дразнене на носния проход. Около две трети от апикалната част на тези клетки, е запълнена с мембранно свързани муцинозни секреторни вакуоли. След като вакуолите се излеят в лумена на лигавицата се образува лубрикантен слой, разположен отгоре на гликокаликса на микровилите. Функцията на тези секрети е да „смазват“ лигавичната повърхност и да образуват бариера, която предпазва лигавичния епител от потенциално вредни интралуминални вещества [11].



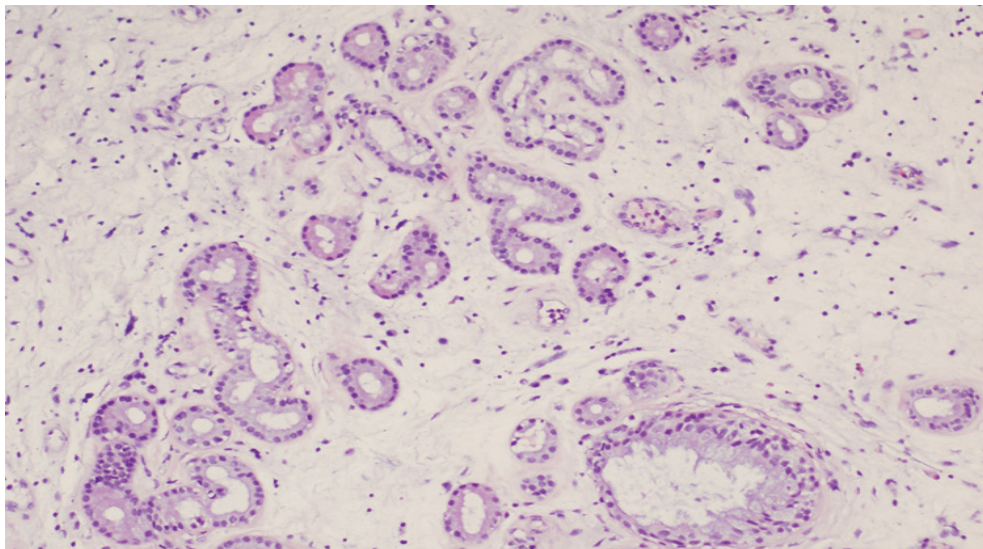
Фиг. 8 На хистологичния препарат е представен срез от носен полип. Прави впечатление множеството чашковидните клетки.

Междуклетъчни свързвания.

Епителната мембрана на респираторния епител на носната кухина е плътно свързана, за да образува здраво функционално звено. Клетките се прилепват една към друга чрез специализирани точки на контакт между техните съседни плазмени мембрани, наречени клетъчни кръстовища. Тези кръстовища са в състояние да предотвратят движението на едни молекули, но също така са в състояние да подпомогнат преносът на други молекули за комуникация между клетките.

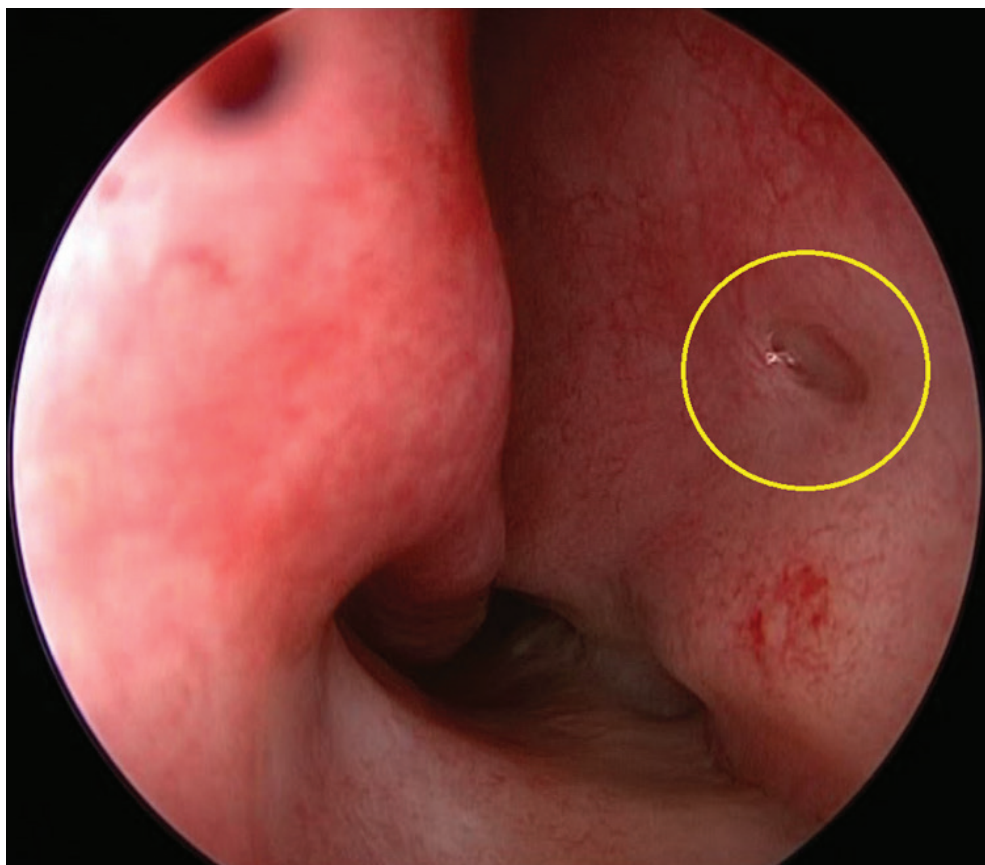
Субмукозни жлези.

Честотата на тези жлезите се различава в зависимост от възрастта и местоположението. При раждането има около 34 жлези на mm^2 . С възрастта, площта на носната кухина се увеличава и плътността на жлезите намалява, като е около 17-18 жлези на mm^2 в ранна детска възраст, 13 жлези / mm^2 на 5 годишна възраст и около 8-9 жлези на mm^2 при възрастни. Гъстотата им е около 8.5 жлези / mm^2 в предната част до около 7.2 жлези / mm^2 в задната част [12]. По подобен начин честотата на субмукозните жлези в средната конха пада от 8,4 жлези / mm^2 на в предните отдели до 7,2 жлези / mm^2 в задната част. Синусите съдържат много ниска плътност на жлезите, от 0,06 жлеза / mm^2 в сфеноидалния синус и 0,08 жлеза / mm^2 в фронталния синус до 0,20 жлеза / mm^2 в максиларния синус и 0,47 жлеза / mm^2 в етмоидалния синус. Общият брой на жлезите в носната кухина се изчислява на около 90 000. Секреторният контрол на жлезите е под контрола на вегетативната нервна система [13].



Фиг. 9 Субмукозни жлези в назална лигавица. Изходящите каналчета са напречно прерязани.

Интерес представлява и т.нар. орган на Якобсон. Въпреки факта, че е закърнял и не при всички пациенти се наблюдава по време на носната ендоскопия, вомероназалният орган също има тубулоалвеоларни серозни жлези, които изпразват секретията си в лумена му чрез къси канали [14]. Тези жлези произвеждат секрети за разтваряне на различни молекули, необходими за улесняване възприемането на химични стимули и хеморецепция [15]. Жлезите, свързани с вомероназалния орган, продължават да бъдат обект на различни проучвания [16].



Фиг. 10 Макроскопски вид на носни полипи, изпълващи общия носов ход.

Ламина проприя на определени места съдържа венозни сплетения, които образуват кавернозен слой – *stratum cavernosum*. Те са изразени най-силно в областта на свободния ръб на долната и средната носна конха – *plexus cavernosi concharum*. Понякога при различни условия те могат да набъбват и да запушват носните ходове, а при нарушение целостта на лигавицата могат да се разкъсат и да настъпят сериозни кръвоизливи. Венозните сплетения на долната носна конха наподобяват пещеристо тяло, чиито артериоли прехождат направо във венозните пространства. Те реагират на нервни импулси, също както и пещеристите тела на половите органи, но за разлика от тях много лесно се свиват. Всеки 20 до 30 минути, тези сплетения от едната страна на носната кухина се пълнят с кръв, имайки за резултат раздуване на мукозата на долната конха и съответно намаляване на въздушния поток. През този период повечето от въздуха се насочва към другата ноздра. Този физиологичен механизъм на намален обем вдишван въздух от страната на раздутата конха има за цел възстановяване на респираторния епител от изсушаване. Трябва да се вземе в предвид този факт при преценката за оперативни интервенции на долните конхи, за да се запази физиологичната им функция. При прекалено интервениране или все още извършваната от някои колеги конхотомия, може да се наблюдава атрофичен ринит (т.нар. „Empty nose syndrome”). Това заболяване протича с дискомфорт на пациента от вдишвания неовлажнен и сух въздух, както и формирането на засъхнали секрети. Състоянието трудно може да бъде повлияно от медикаментозно или хирургично лечение.

В областта на долно-предната част на носната преграда се наблюдава сплит от артериални и венозни съдове клонове, известно в клиниката като *locus Kiesselbachi* (синоним *Locus Kiesselbachii*, *Locus Kiesselbach*, *Kiesselbach Plexus*, в английската литература също областта на *Little*). Основно се охранва от *a. sphenopalatina*, но има и клончета от *a. labialis superior*, *a. ethmoidalis anterior*, *a. ethmoidalis posterior* и *a. palatina*

descendens [17]. В locus Kiesselbachi носната лигавица е особено добре кръвоснабдена поради прекапилярните съдови мрежи. Тяхното повърхностно разположение ги прави склонни да кървят (епистаксис) при нараняване или да ерозират, често без видима причина.

Вдишваният въздух трябва да бъде затоплен, овлажнен и пречистен. При преминаване на въздуха през носната кухина той се затопля благодарение на богатото кръвоснабдяване на носната лигавица и особено на венозните сплетения в нея. Овлажняването се осъществява от секрета многобройните жлези. Пречистването на вдишвания въздух се получава при последователното преминаване през космите в преддверието, слузния секрет, по който се полепват пращинките и последващото им пренасяне към фаринкса от мукоцилиарния клирънс, чрез трептящите реснички на епитела. За обеззаразяването на вдишвания въздух има значение и фактът, че отделящата се от носната лигавица секреция съдържа лизозим и секреторни имуноглобулини IgA. Защитната функция на носната лигавица се засилва извънредно много и от изобилието на лимфоидна тъкан в собствената пластинка. Регулирането на обема на носната лигавица се определя от напълването на кръвоносните съдове и главно венозните сплетения. Рефлекторно зависи и от качеството на въздуха, който вдишваме (неговите химични и физични свойства). При попадане на дразнещи тела или от действието на студа се причинява първоначално свиване, а след това разширяване на кръвоносните съдове, придружено от кихане и усилена секреция.

Изключително голямо значение за затоплянето, овлажняването и пречистването на вдишвания въздух има сложният, силно нагънат релеф на вътрешната носна повърхност, наличието на околоносни кухини и кръговият ход на въздуха, който през външния нос се насочва нагоре, през носната кухина назад, през гълтача надолу и през входа на гръкляна напред. Преди всичко това допринася за получаване на турбулентно движение на въздушната струя, при което всички нейни слоеве влизат

в контакт с лигавицата. При вдишване въздухът преминава предимно през долния и среден носен ход, а при издишване предимно през средния носен ход. При по-силно вдишване, въздухът се насочва към обонятелната област, където се осъществява контактът на аерозолите с олфакторните клетки.

Лигавицата на околоносните кухини е аналогична на назалната, като малките различия са, че е по-тънка и броят на чашковидните клетки е редуциран. В ламина проприя броят на жлезите също е редуциран [94], [95].

Лимфните съдове в мукозата на носа и околоносните кухини са слабо проучвана тема както в норма, така и при патология. Група корейски учени доказват, че не съществува статистически значима разлика в броя лимфни съдове в нормалната синус-назална мукоза и при пациенти с хроничен риносинусит с носна полипоза при възрастни. Теоретично това е допълнителна причина за конгестията в носните полипи [18].

Микробиом на носната кухина и назофаринкса.

Човешкият епител е колонизиран с аеробни и анаеробни микроорганизми. Организмите, които преобладават в даден участък на тялото проявяват тенденция трайно да обитават анатомичната структура. Тяхното присъствие в тази система е предвидимо.

Познаването на нормалната човешка флора е важно за прогнозиране кои организми могат да участват във възпалителния процес. Това от своя страна може да помогне избора на антимикробна терапия, която да предхожда микробиологичното изследване.

Горните дихателни пътища са богато колонизирани от аеробни и анаеробни бактерии. Преобладават Грам-положителните видове, тъй като епителните клетки на лигавицата на горните дихателни пътища съдържа фибронектин, който е рецептор за липотейхоевите киселини от клетъчната им стена[93].

Нормалната флора на носа включва *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, α - и γ -streptococci, *Propionibacterium acnes* [19, 20, 21].

Интересен факт е, че стафилококите са открити от шотландския хирург Александър Огстън през 1880. Той провеждал своите експерименти с гной от абсцеси в бараката зад къщата си [22].

Хората, в които се доказва *S. aureus*, се определят от епидимиологична гледна точка като носители, тъй като те разпространяват стафилококови инфекции, включително вътреболнични инфекции. Над 15% от хората са носители на *S. aureus*, като носителството в медицинския персонал надхвърля 25%. Трябва да се има предвид, че за здравия човек *S. aureus* е част от нормалната флора и опитите за изкореняване на носителството с антибиотици не показва съществени успехи. Третираните, например с мупироцин, се освобождават временно от *S. aureus*. От по-голямо клинично значение е третиране на метицилин-резистентни стафилококи, при които се разчита, че новоколонизиращият щам ще бъде метицилин-чувствителен [93].

Има много научни работи, които акцентират на ролята на *S. aureus* и по-специално някои негови щамове, притежаващи т.нар. „суперантиген“, в развитието на хроничния риносинусит с носна полипоза [23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41].

Въпреки, че *S. aureus* може да бъде част от нормалната флора на кожата и горните дихателни пътища, той е един от причинителите на сериозни заболявания, като кожни възпаления, хранителни натравяния, септицемия и т.нар. „toxic shock syndrome“. Неговата вирулентност се дължи на способността да регулира продукцията на повърхностни и секреторни протеини, кодирани от множество гени [42].

Секреторните протеини включват ензимите каталаза, коагулаза, както и група от силно токсични за организма протеини, известни като екзотоксини. Такива екзотоксини са т.нар. „ентеротоксини“,

които причиняват хранителни натравяния. Някои подобни на тези ентеротоксини, не пречиняват заболявания, свързани с храносмилателната система, въпреки сходството в структурата си. Представител на тази група протеини е причинителят на т.нар. „toxic shock syndrome”. Интересен факт е, че подобните на ентеротоксините протеини могат да доведат до поликлонална активация на Т или В лимфоцити, независимо от нормалния път на имунен отговор. Поради тази причина тези протеини се наричат „суперантигени“.

Установено е, че те могат да активират между 20 и 30% от Т-клетъчната популация, сравнено с по-малко от 0,01% при нормалния имунен отговор [43].

Това от своя страна води до прекомерен имунен отговор в мястото на инфекция, като хроничното му действие върху респираторния епител довежда до полипозна дегенерация.

Разбира се, както всички теории, относно етиологията на носната полипоза, така и тази не може да обясни факта, че хора, които съжителстват и са в непрекъснат контакт с пациенти, страдащи от дългогодишен хроничен риносинусит с носна полипоза с доказана стафилококова колонизация с щамове, секретиратци суперантиген стимулиращ ензим, нямат оплаквания и никога не развиват носна полипоза.

Наблюденията на автора на монографията, които са в потвърждение с данните от международни проучвания установиха, че броят на пациентите с асимптомно носителство на *S. aureus* е сравним с този на клинично здрави пациенти и не е доказано рисков фактор за развитието на хроничен риносинусит с носна полипоза [44].

Разбира се това се касае за рутинното микробиологично изследване, което не определя наличието и вида секретиратци ензими на дадения щам *S.aureus*.

Анаеробната флора на носа е подобна на тази на кожата. Наличието

на анаеробни микроорганизми по кожата, устата, носа и гърлото, които постоянно са изложени на кислород, се обяснява с анаеробната микросреда, генерирана от факултативните бактерии, които консумират кислород [47].

Щамове на *Propionibacterium* са преобладаващата анаеробна флора на носната кухина [45].

По-рядко потенциално предизвикващи синусит щамове се изолират от пациенти със здрава назална мукоза. Това включва *Streptococcus pneumoniae* (0.5–15%), *Haemophilus influenzae* (0–6%), *Moraxella catarrhalis* (0–4%), *Streptococcus pyogenes* (0–1%), и анаеробни бактерии (*Peptostreptococcus* spp. [7–16%], *Prevotella* spp. [6–8%]) [46].

Въпросът за флората на околоносните кухини до преди няколко години бе дискутабилна. През последните години се доказва, че околоносните кухини са поселени с микроорганизми [48]. Доказано е също, че при пациентите с хроничен риносинусит биоразнообразието на микробната флора е редуцирано с преобладаване на определени бактерии, в това число *S. aureus*.

Резултатите от задълбочено проучване по темата за микробиома на околоносните кухини при здрави индивиди са представени в схематичен вид по-долу. Изследването е проведено при пациенти над 18 годишна възраст, на които им предстои операция на хипофизна жлеза, орбита, септопластика, тумор от контралатералната страна. Представени са най-често изолираните 35 микроорганизми от синуси на 28 здрави възрастни чрез „culture-independent 16S rRNA sequence analysis“ [69].

Firmicutes
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus simiae</i>
<i>Anaerococcus octavius</i>
<i>Fingoldia magna</i>
<i>Dolosigranulum pigrum</i>
<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Veillonella atypica</i>
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>
<i>Streptococcus sanguinis</i>
<i>Streptococcus oralis</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
Proteobacteria
<i>Escherichia coli</i>
<i>Ralstonia pickettii</i>
<i>Raoultella planticola</i>
<i>Ralstonia insidiosa</i>
<i>Moraxella nonliquefaciens</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Actinobacteria
<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Corynebacterium tuberculostearicum</i>
<i>Propionibacterium granulosum</i>
<i>Corynebacterium accolens</i>
<i>Corynebacterium fastidiosum</i>
<i>Rothia mucilaginosa</i>
<i>Corynebacterium segmentosum</i>
<i>Corynebacterium propinquum</i>
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>
Bacteroidetes
<i>Bacteroides vulgatus</i>
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Prevotella spp</i>
Fusobacteria
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
Candidate-division-OD1
Cyanobacteria
Tenericutes
Candidate-division-TM7
Chlamydiae
Elusimicrobia

Вирусните инфекции, които атакуват горните дихателни пътища се разглеждат като предразполагащ фактор за последваща колонизация на респираторния епител с патогенни щамове. Те са изключително чести и почти всеки човек боледува 3-4 пъти годишно от т.нар. „настинка“ (ринофарингит). Най-честите причинители са риновируси, пикорнавируси, коронавируси, грипни вируси, аденовируси, респираторно-синцитиалният вирус (RSV – Respiratory syncytial virus), ентеровируси, параинфлуенца [70], [71] [72], [73].

Често по време на ринофарингит от пациента може да се изолира повече от един вирус.

Интересно е проуването от 2015 година, при което от пациенти с диагностициран хроничен риносинуит с и без носна полипоза се взема материал за ДНК анализ и се сравнява с контролна група здрави индивиди. Най-често изолираният вирус е коронавирус [74].

Хроничният гъбичен риносинуит може да се изяви клинично в голям диапазон – от безобидна повърхностна колонизация, както при т.нар. „fungal ball“, алергична манифестация (AFRS - Allergic Fungal Rhinosinusitis), до хроничен грануломатозен инвазивен гъбичен риносинуит.

Интерес представляват научните трудове на Проф. Юджийн Кърн. Той неколккратно е посещавал страната ни, за да представя резултати от свои научни работи.

Научният екип, с който работи доказва, че мукусът на горните дихателни пътища е колонизиран с гъби. В случая не се касае за гъбична инфекция, поради факта, че микроорганизмите не навлизат в епитела. Доказано е, че при новородени респираторният епител се колонизира с гъби при 20% от изследваните, като този процент е 94% при деца на 4 месеца [51].

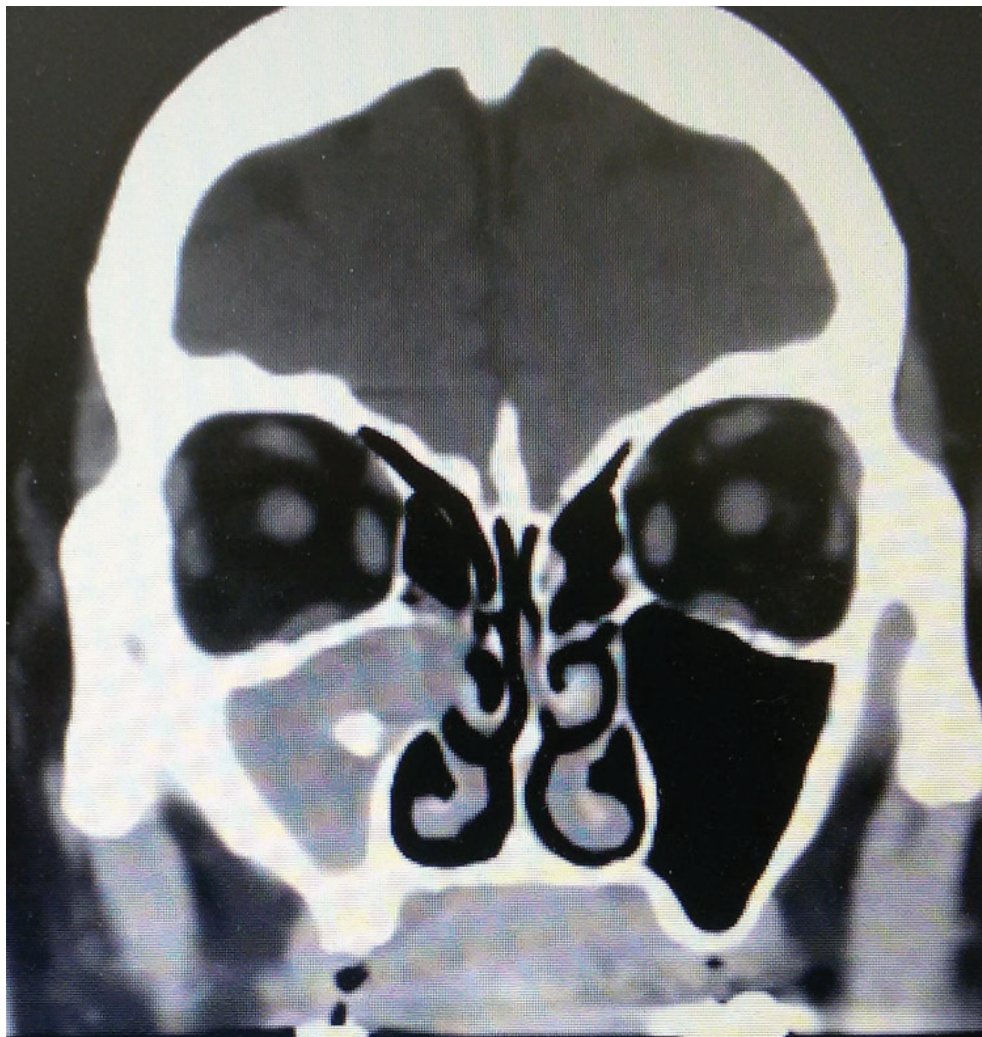
При ДНК анализ на отстранения материал при пациенти с хроничен риносинуит с носна полипоза се доказва, че в техните проби се съдържа

специфичен геном от Алтернария, който не се открива в контролната група от здрави индивиди [52].

Хипотезата на учените е, че именно тези гени кодират токсини, които по аналогия със стафилококовия суперантиген водят до хиперстимулация на имунния отговор. Когато този възпалителен процес хронифицира, води до полиповидна дегенерация на засегнатата мукоза.

Разбира се и тази теория не обяснява фактите, около здравите близки на пациентите, които са в непрекъсната експозиция, предилекционните места за появата на носните полипи, както и фактите, че използването на локални и системни противогъбични препарати не успяха да ерадицират причинителите и след оперативното лечение, за да се стигне до трайна ремисия на носната полипоза.

Специфичен гъбичен синусит е т.нар. „fungus ball” или аспергилом. При повечето пациенти протича безсимптомно, обикновено е едностранно, засягащо максиларния синус. Жените след 45 годишна възраст и болните с диабет са по-засегнати от това заболяване. Формиране на полиповидно изменена мукоза е ограничено в засегнатия синус и рядко може да се наблюдава носна полипоза. Най-често се причинява от гъби от рода *Aspergillus*.



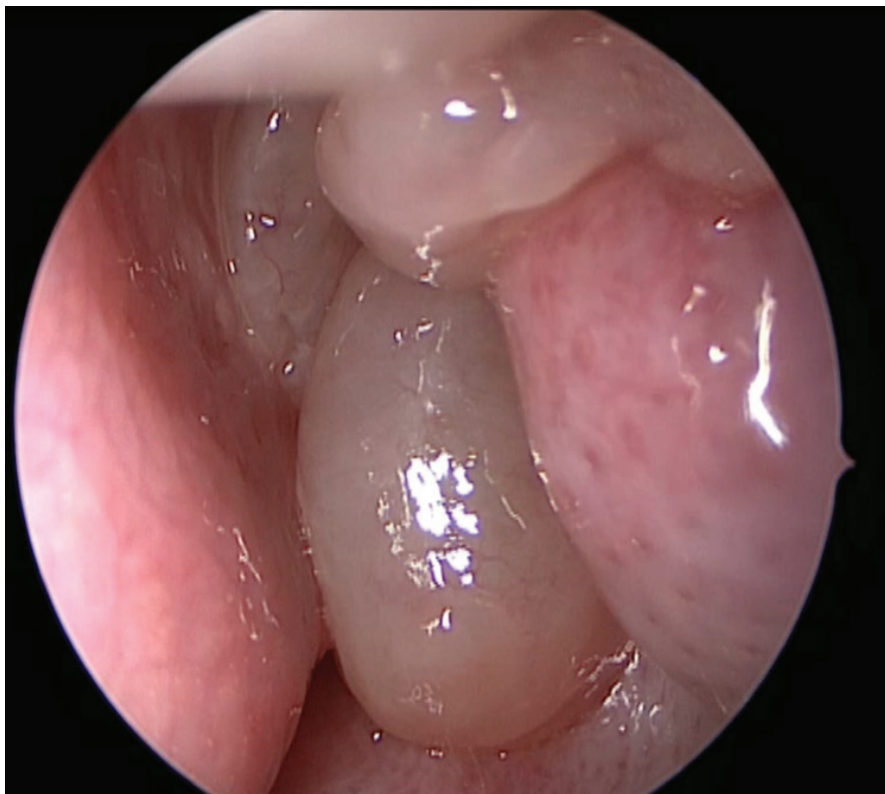
Фиг. 11 Коронарен КТ образ при аспергилом („fungus ball”) на петдесетгодишна, асимптомна пациентка, провела образното изследване по друг повод. Самият аспергилом, намиращ се в десния максиларен синус е рентген позитивен и в диференциално диагностичен план трябва да се мисли за чуждо тяло (най-често от стоматологична интервенция).

Хистологично изследване на синоназалната полипоза

Носните полипи са доброкачествени лезии, произхождащи от мукозата на носа и/или околоносните кухини. Имат неясна етиология и тенденция към рецидивирание. Според преобладаващата хистологична картина се разделят на подтипове.

Патоанатомичният субстрат на хроничният риносинусит с носна полипоза при възрастни са самите полипи. Приблизително 20% от пациентите с хроничен риносинусит имат полипоза [53].

Макроскопският вид на носните полипи е пределно ясен на всички колеги, поради тази причина няма да се спираме на него.



Фиг. 12 макроскопски вид на носни полипи, изпълващи общия носов ход.

Микроскопски те са изградени от рехав едематозна съединителна тъкан, съдържаща мукозни жлези и променлив брой клетки на възпалението: лимфоцити, плазматични клетки и еозинофили [54].

Наблюдава се оток на съединителната тъкан с лимфна дилатация. В някои случаи стромата наподобява миксоидна тъкан с подчертано едематозно отлагане на фибрин и фиброцити. Дихателният епител разкрива интензивна хиперплазия на чашковидните клетки и муцинозни жлези. Епителната базална мембрана е значително удебелена. Повишен е броят на еозинофилите, плазмените клетки и други възпалителни клетки, които инфилтрират субепителната тъкан. Броят на тези клетки е променлив. Колекции от големи хистиоцитни клетки в по-дълбоката част на полипа са често срещани. Стромата може да изглежда влакнеста.

С дидактична цел синоназалните полипи се разделят на следните 3 типа:

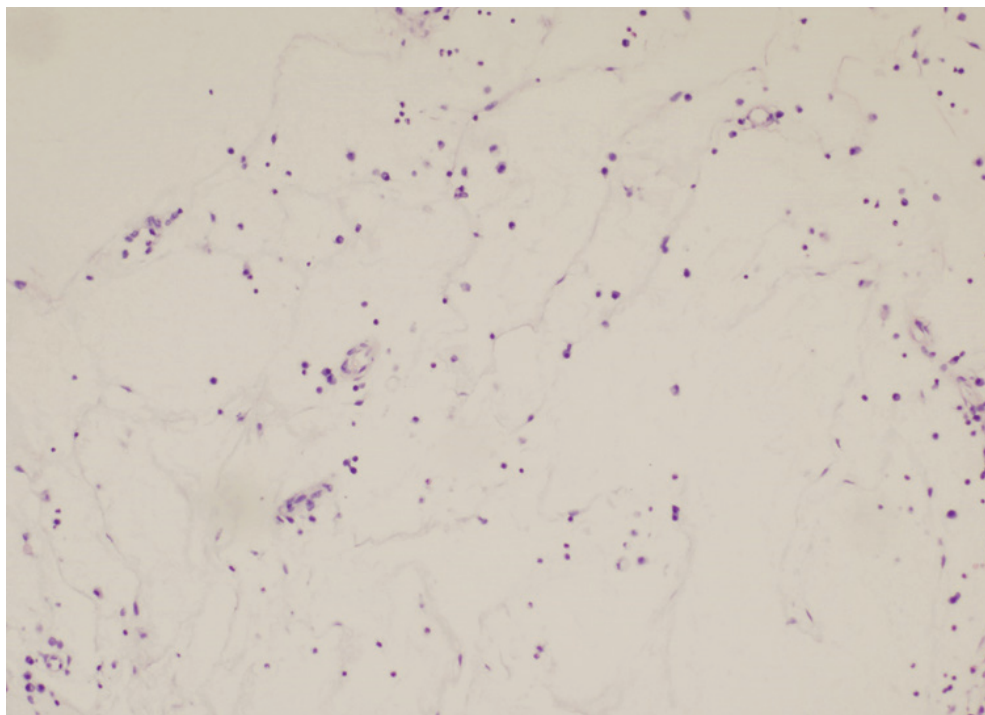
- „Алергични“ полипи;
- „Възпалителни“ полипи;
- „Жлезни“ полипи.

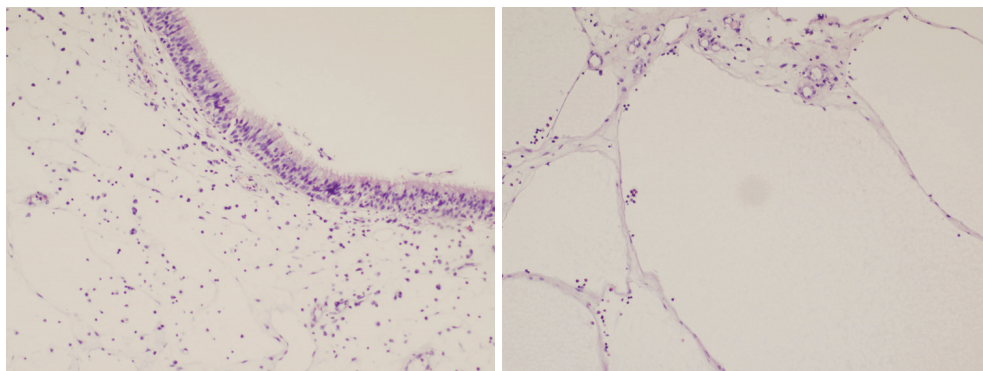
Това морфологично разделяне не корелира с подлежащия патологичен процес, довел до образуването им.

„Алергичните“ полипи са най-честият вид носни полипи. Известни са под наименованието „алергични“ или едематозни. Въпреки наименованието на този вид полипи (монографията този въпрос е разгледан обстойно), само една малка част от пациентите с такъв вид хистологична находка в действителност имат алергия. Тези полипи са постлани с респираторен епител с множество мукозни изменения, които включват улцерации, формиране на гранулационна тъкан, остро възпаление, епителна хиперплазия и хиперплазия на чашковидните клетки, както и плоскоклетъчна метаплазия. Базалната мембрана е често задебелена и има много силно изразен субмукозен едем. Мукозни ретенционни кисти са често срещани и множество клетки на

възпалението (еозинофили, плазматични клетки, лимфоцити). Жлезите също са застъпени в състава на полипа с характерните патологични изменения, които ще бъдат разгледани по-долу.

Такъв тип полипи, въпреки, че не са патогномонични за заболяването, са част от клиничната картина на следните заболявания: EMCRS (Eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis); алергичен гъбичен риносинуит, аспиринова свръхчувствителност (известна още като Samter's Triad, в България под наименованието „триадна“ астма, в немските и френски справочници под термина Morbus Widal или най-новият термин Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)), цистична фиброза (муковисцидоза); Churg–Strauss syndrome.

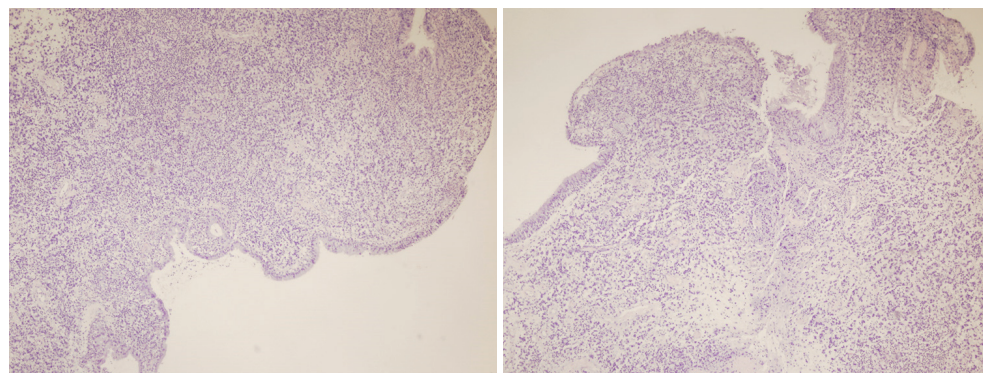




Фиг. 13, 14 и 15 представят класическия вид на т.нар. „алергичен полип“. Нормален респираторен епител, под който се наблюдава силен едем и единични клетки на възпалението.

При „възпалителния“ вид полипи преобладават съединително-тъканните промени. Те са по-рядко срещани – около 10% [55].

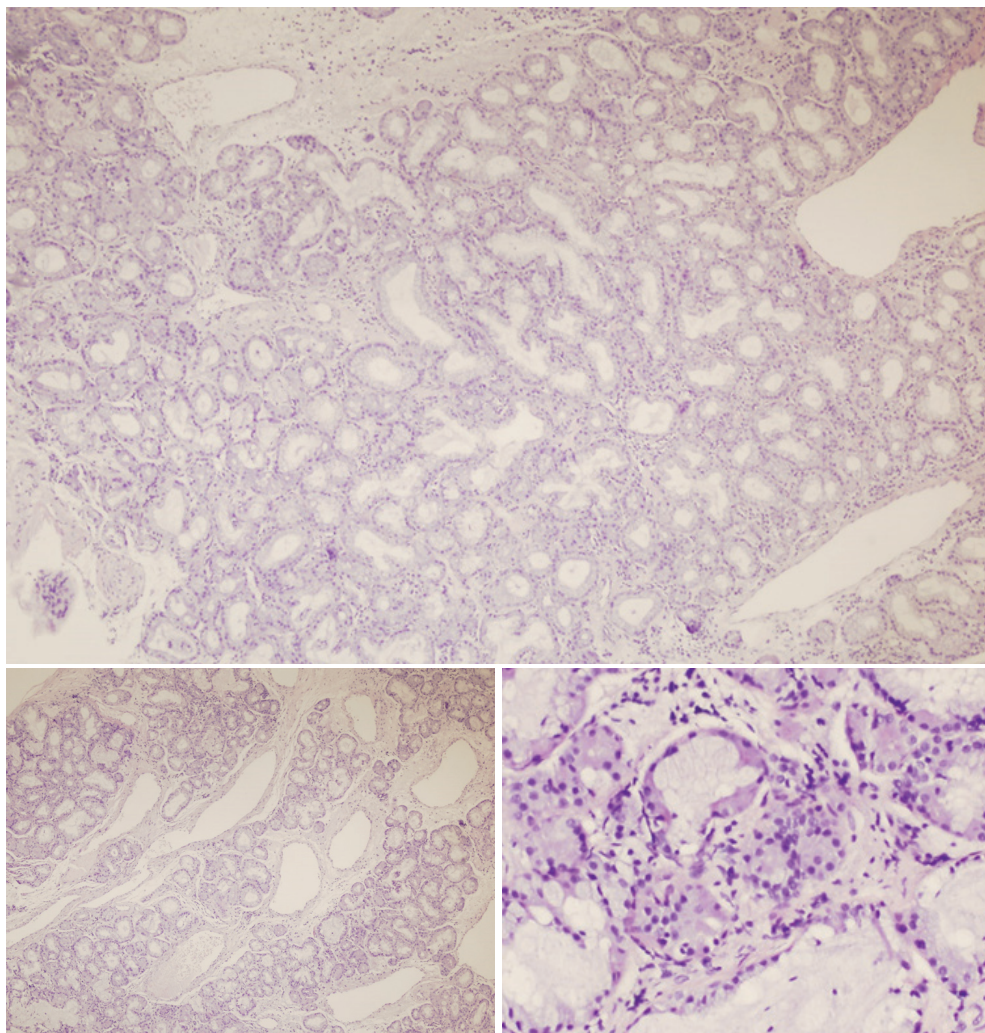
Основните хистологични характеристики на този тип полипи са субмукозната фиброза и възпалителни инфилтрати. Отново може да се наблюдава плоскоклетъчна метаплазия, като отново се срещат патологично променени субмукозни жлези.



Фиг. 16 и 17 представят т.нар. „възпалителни полипи“. Контрастът с „алергичния“ полип е повече от очевиден. На хистологичните препарати носните полипи са с изобилие на клетки на възпалението.

Понякога носните полипи могат да имат допълнително насложена гъбична инфекция.

„Жлезният“ тип носни полипи се характеризират с хипертрофия и хиперплазия на мукозните жлези. Те са най-рядък тип и понякога е трудно тяхното разграничаване от епителните неоплазми [56]. Важно е



Фиг. 18, 19 и 20 онагледяват изобилието на субмукозни жлези, които буквално „изпълват зрителното поле“ при различни увеличения на светлинния микроскоп.

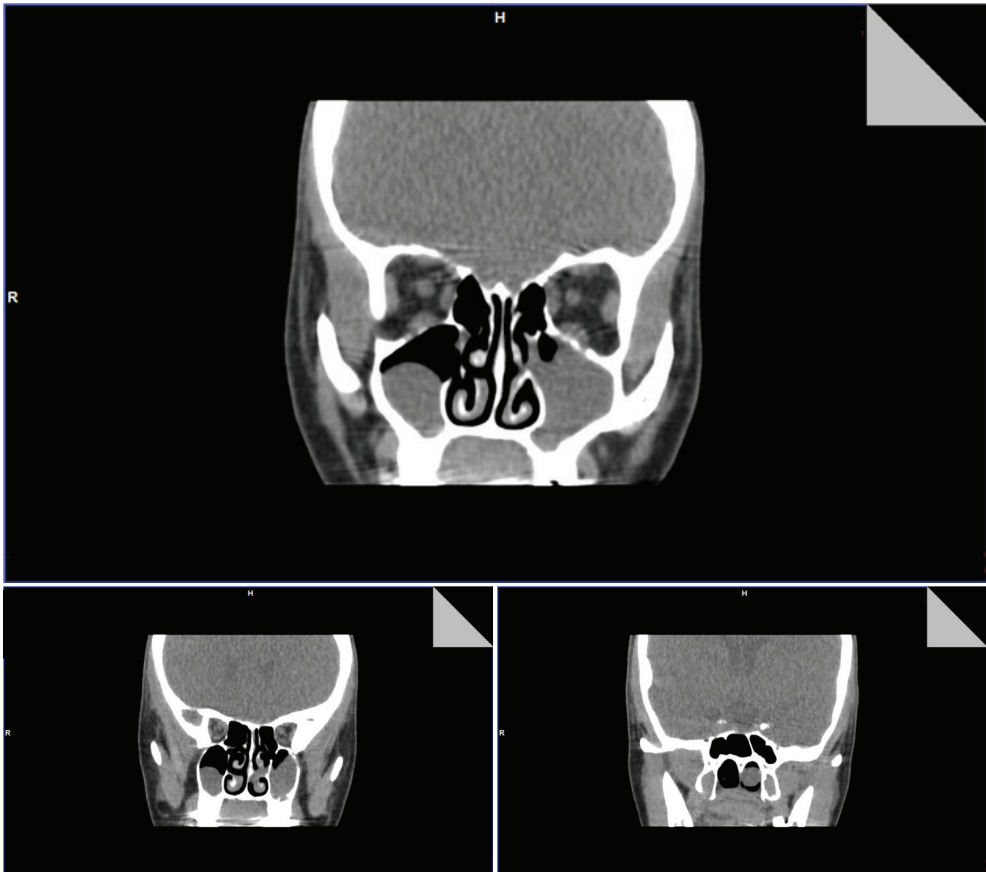
да се отбележи факта, че изследванията на Проф. Тос, които и до днес се цитират в ръководствата по оториноларингология, доказват, че броят на субмукозните жлези при нормална назална мукоза и полипозно променена е един и същ. Касае се за хипертрофия (не за хиперплазия).

Особена форма носни полипи, са хоаналните. Те нямат тенденция към рецидивирание след отстраняването им „в здраво“ въпреки, че проследяването им и евентуална профилактика с назални кортикостероиди не е лишена от смисъл.



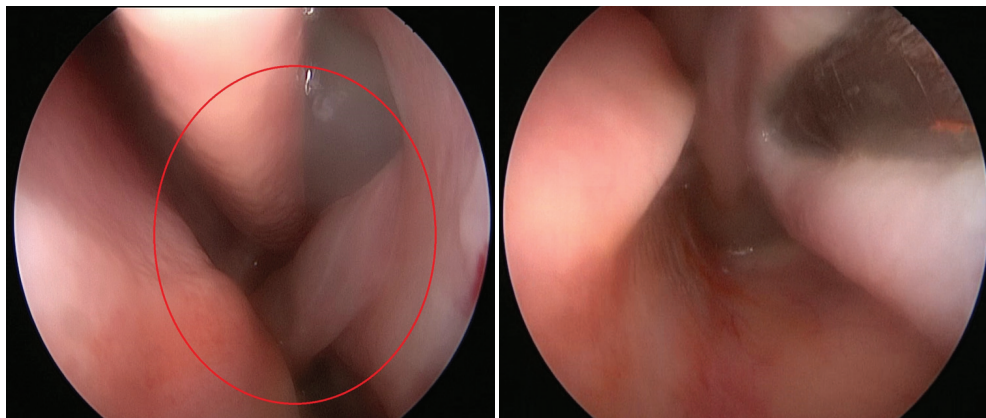
Фиг. 21 Тотално засенчване на левия максиларен синус от хоанален полип.

Рентгенографията има ориентиращ характер и не е ключова за акуратна диагностика, както и за предоперативно изследване.

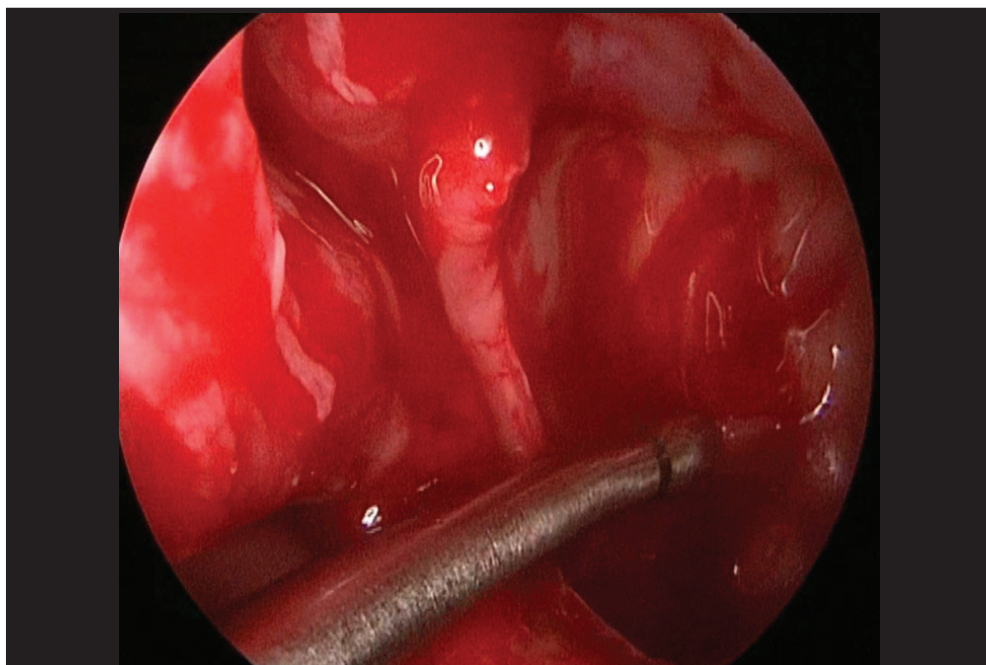


Фиг. 22, 23 и 24 представят резултатите от същия пациент, при който на коронарните реконструкции се вижда последователно ангажирането на левия максиларен синус, „излизането“ на полипа от естественият остиум и последователно изпълването на хоаната.

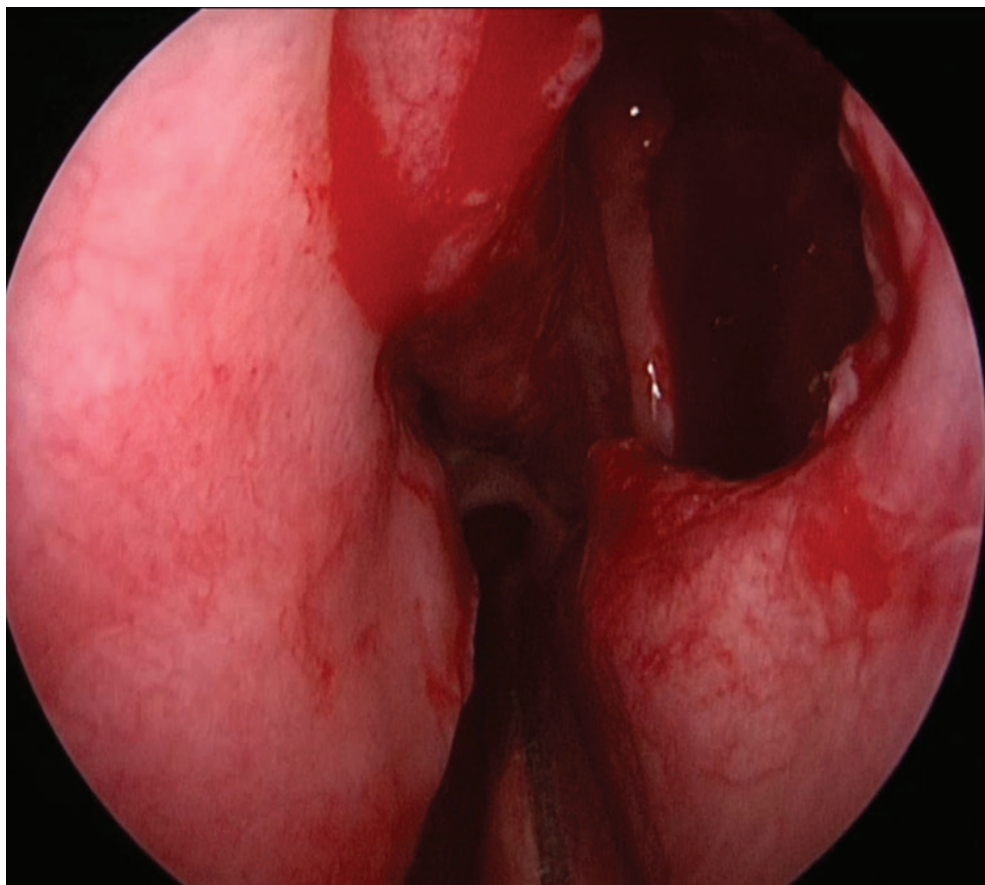
Коронарните КТ реконструкции при същия пациент показват формация в левия максиларен синус, която пролабира до епифаринкса.



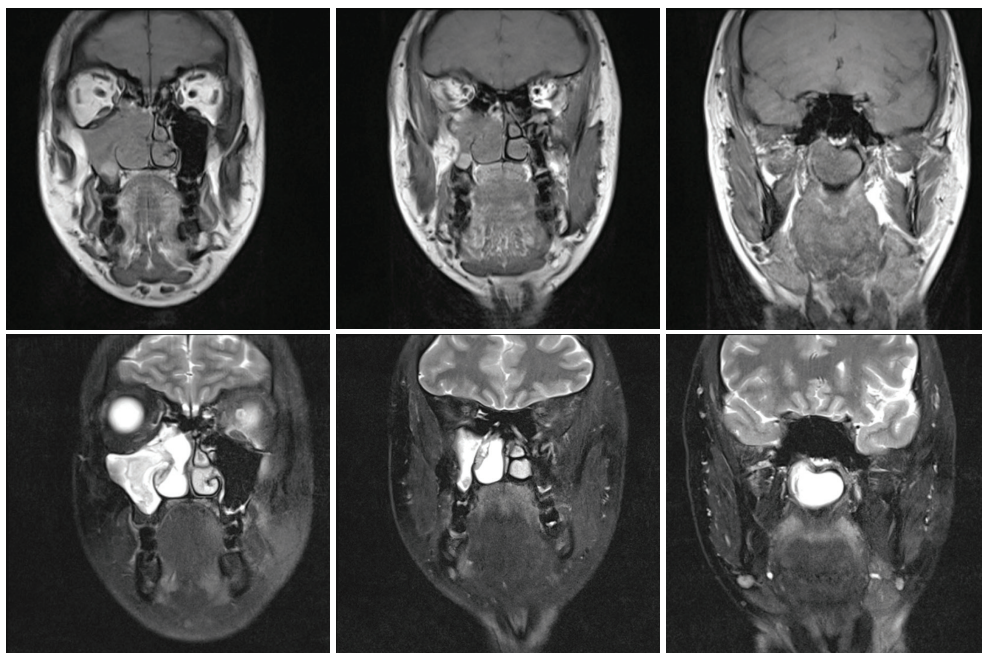
Фиг. 25 и 26 Интраоперативен вид на антрохоаналния полип, изхождащ от hiatus semilunaris и продължаващ към хоаната.



Фиг. 27 е представен отвореният ляв максиларен синус с остранения хоанален полип „до здраво“.



Фиг. 28 Едоскопски левият общ носов ход в края на операцията.



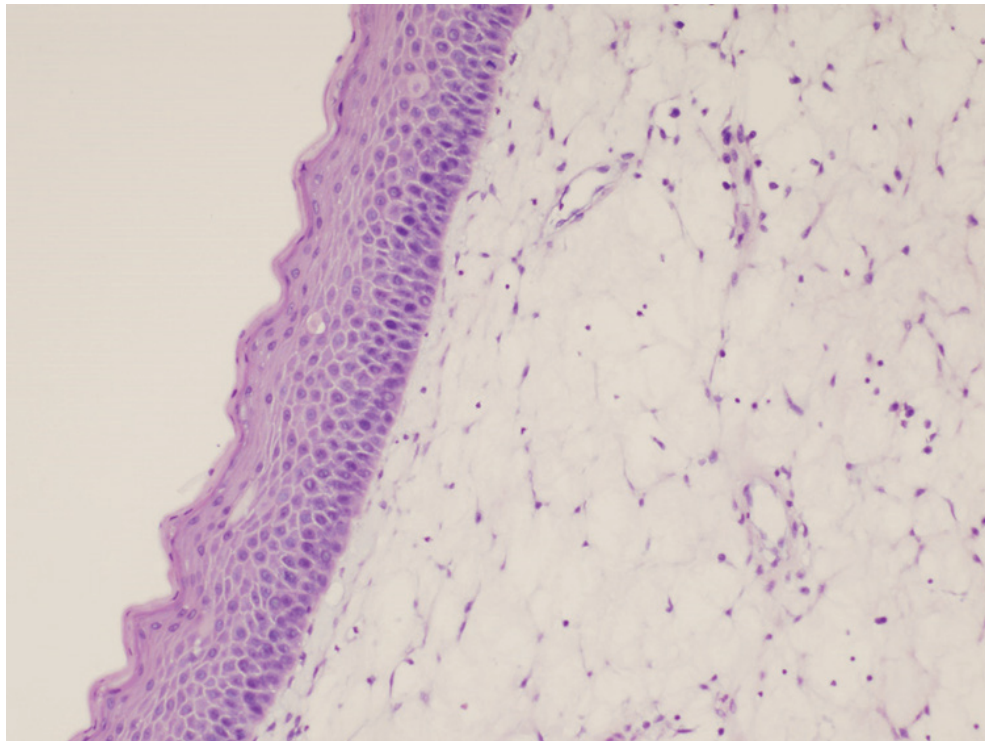
Фиг. 29 Последователни изображения на коронарните МРТ образи на антрохоанален полип при друг пациент (съответно вдясно).

Както показва тяхното наименование, те произхождат от максиларния синус. Много по-редки са хоаналните полипи, изхождащи от сфеноидалния, етмоидалния лабиринт, септума или долната конха.

Хистологичната картина е аналогична при всички хоанални полипи. Обикновено произлизат от максиларния синус, преминават през хиатус семилунарис, където е тяхната най-тясна част и достигат хоаната и епифаринкса. По правило са едностранни. Хистологично отново са постлани с респираторен епител, на места с плоскоклетъчна метаплазия. Антрохоаналните полипи са с изразено хронично възпаление, без еозинофилните инфилтрати, наблюдавани при повечето други носни полипи [57].

Когато заболяването е с дългогодишна анамнеза и носните полипи са

персистирали години, често се наблюдава и плоскоклетъчна метаплазия. Тя няма склонност да малигнизира.



Фиг. 30 Метаплазиран (многослоен плосък невроговяващ) респираторен епител на носен полип.

В края на хистологичния преглед на носните полипи отново бих искал да подчертая, че според мен разделянето на носните полипи е повече с дидактична цел.

През периода на изготвянето на настоящата монография бяха системно проследени както клинично, така и хистологично подбрана група от 50 пациента. От параклиниката изключително голямо значение се отдели на хистологичният характер на полипите.

От проведените изследвания може да се заключи, че при всички носни полипи (без значение от макроскопският вид, в това число и хоаналния)

се забелязват характерните белези на „алергичен, възпалителен или жлезен“ тип.

Разбира се има патоморфологични характеристики, които преобладават в конкретния случай. По правило във всеки един синоназален полип могат да се наблюдават участъци, характерни за различните типове. Тези наблюдения се потвърдиха при всичките 50 пациента, които с научна цел бяха подбрани с разнородна симптоматика и ендоскопски вид. Друга категоризация на носните полипи ги разделя на еозинофилни, нееозинофилни и неутрофилни според преобладаващите клетки на възпалението. Това разделяне би имало значение при избора на поддържаща, постоперативна терапия. Еозинофилните носни полипи се считат, че са по-податливи на стероидно лечение от нееозинофилните. Проследяването на тази категоризация показва и географски различия, защото еозинофилните полипи са преобладаващият вид в Западна Европа и най-рядко срещаният вид в Китай. Пациентите с муковисцидоза развиват носни полипи с неутрофилно преобладаване. [70]

Етиология

Много теории обясняват появата на полипи: възпалителна, дисфункция на автономната нервна система, генетична предиспозиция и други вече отхвърлени като алергична.

Съвременното схващане е, че отключващ елемент е хроничното възпаление, което благоприятства формирането на полипозно изменена мукоза.

При някои заболявания има пряка връзка с носната полипоза:

- Бронхиална астма – 20% до 50% от тези пациенти отключват и носна полипоза;
- Муковисцидоза (кистична фиброза) – от 6% до 40% от тези пациенти страдат от хроничен риносинусит с носна полипоза;
- Young syndrome;
- Свръхчувствителност към аспирин (известна още като Samter's

Triad или най-новият термин Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)). Според различни данни аспириновата свръхчувствителност е проявена при пациентите с носна полипоза между 8% и 26%. Този процент нараства на 30% при онези от тях, които имат и астма;

- Някои редки заболявания като Kartegener's syndrome, при които се наблюдава дискинезия на цилиите на респираторния епител;
- NARES (Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome). При 20% от тези пациенти страдат от хроничен риносинусит с носна полипоза.

Последните проучвания сочат, че формирането на носни полипи е неалергично заболяване.

Статистически носните полипи са по-често срещани при пациенти с неалергична астма (13%), отколкото при пациенти с алергична астма (5%) [75].

Само 0,5% от 3000 контролно проследени пациенти с атопия развиват носна полипоза (за останалата част от населението този процент е около 4% според различните проучвания в различните държави).

Съществуват теории, които се опитват да обяснят патогенезата на формирането на полиповидно изменена сино-назална мукоза, като никоя от тях не обхваща напълно проблема.

Проучванията, по които се работи в тази област, най-общо се свеждат до две основни направления.

Едното направление е, че полипите са херниране на нормалната сино-назална мукоза, която е изпълнена с оточна строма.

Другото е, че полипите са отделно образувание, изхождащо от мукозата.

Най-подробният анализ на повечето теории за патогенезата на носната полипоза е на проф. Мирко Тос. По-долу накратко ще бъдат разгледани някои от тях [70].

Теориите, системно анализирани от проф. Тос и колеги, се базират на едема, увеличение на тубуло-алвеоларните жлези, наличие на кисти в

мукозните жлези и на мукозните жлези на носните полипи.

- Теорията за формирането на подобие на аденом или фибром – отхвърлена преди век. Тя е описана по-горе в историческия преглед. Неин автор е Т. Билрот.

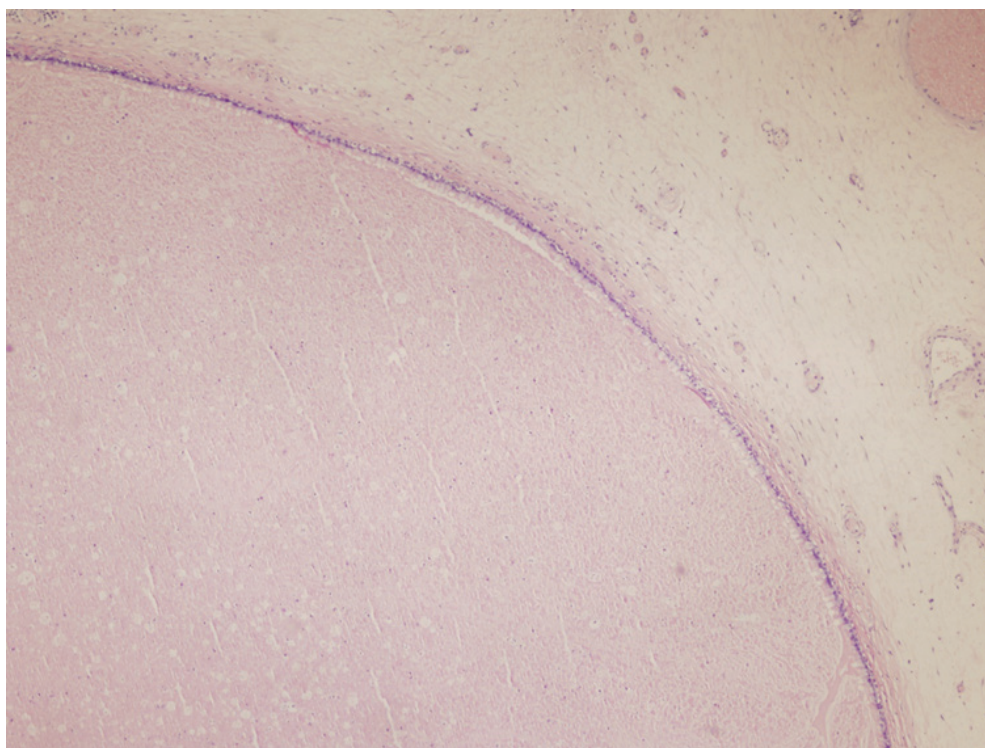
- Теорията, че формирането на носна полипоза е в следствие на етмоидит, прераснал в периостит, който води до формиране на полипозно изменена мукоза – отхвърлен, защото при хистологичния анализ на носните полипи не се открива отстеит. Тази теория има по-скоро исторически аспект. Годината на публикуване е 1885 [58]. Неин автор е Woakes, на чието име е едноименният синдром, при който носната полипоза води до деструкция на носната пирамида и нейното разширяване.

- Жлезно-кистичната теория. Това е най-старата теория за носната полипоза, която обяснява формирането им след обструкция на мукозна жлеза, която формира киста, която пролабира в носната кухина. Изследвания на проф. Тос и колеги доказват, че кистично променените жлези се формират след формирането на полип [59], [60], [61].

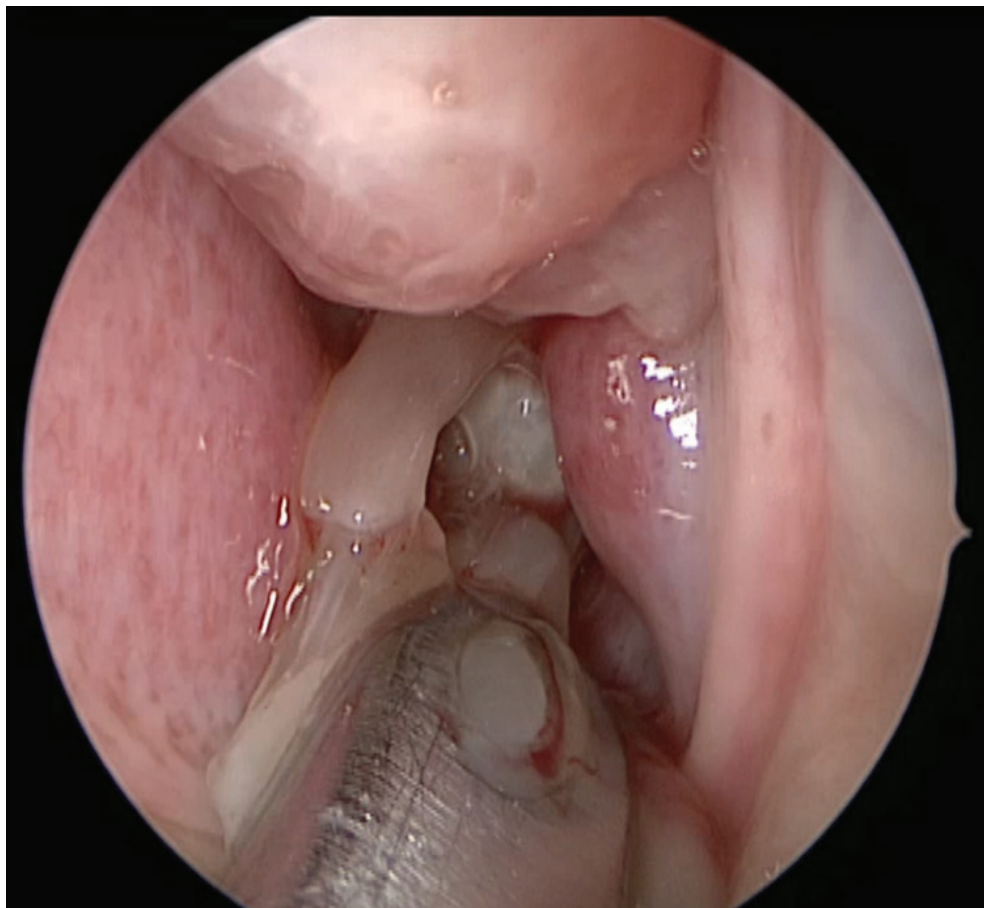
- Теорията на мукозния ексудат (теория на Хайек) [62]. Според нея ексудат се натрупва в назалната мукоза, тя се отпуска каудално, формирайки стъбло на полипа и довежда до съдова конгестия. Ако тази теория е достоверна, то двата слоя на тубуло-алвеоларните и серо-муцинозните жлези би следвало да бъдат преместени навън и намерени в дисталния край на полипа. Проучванията на проф. Тос и колеги не намират подобни жлези в полипите. Тяхното становище е, че жлезите се формират след като полипите са достигнали определена големина.

- Теорията на кистична дилатация на екскреторните канали на назалните жлези с последваща съдова обструкция. Хроничното възпаление на назалната мукоза, довежда до обструкция на екскреторните каналчета на тубуло-алвеоларните жлези, която от своя страна води до дилатирането им до кистични структури. Тези патологични процеси

причиняват нарушена хемодинамика с конгестия, която увеличава пермеабилитета, трансудацията и едем. Теорията е приложима особено при пациентите с генетично нарушен мукоцилиарен транспорт (Kartegener's syndrome, Young syndrome). Това се доказва и от научните трудове на проф. Тос.



Фиг. 31 Кистично дилатирана субмукозна жлеза при пациент с хроничен риносинусит с носна полипоза.



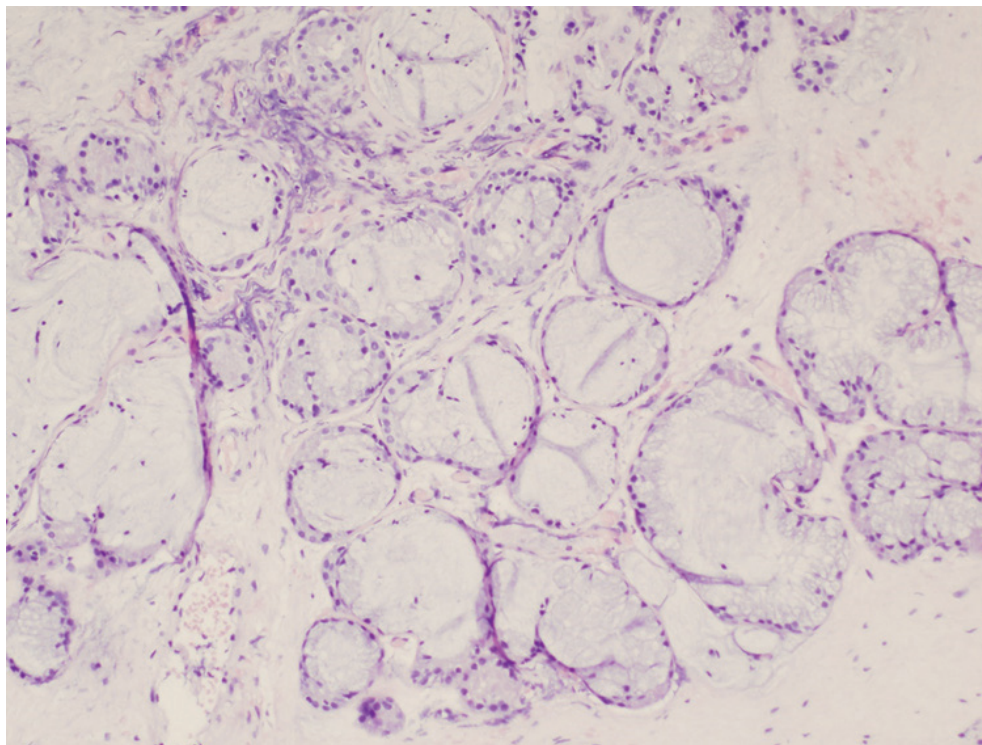
Фиг. 32 Полипи, в които има множество такива ретенционни кисти обикновено „се пукат“ при отстраняването им (отстраняването им е съпроводено от изтичане на бистра течност).

- „Блокажната“ теория. Предложена е от Дженкинс през 1932 г. [63]. Нейната главна идея е, че формирането на полип е съпроводено от възпаление (хронично инфекциозно, неинфекциозно или алергично). Полипът от своя страна, е акумулирана междуклетъчна течност, блокирана във възпаления участък. „Блокажът“ се осъществява от клетките на възпалението. Ако „блокажът“ персистира достатъчно дълго време се формира множествена полипоза. Проф. Тос изказва

своята критика по отношение на тази теория, поради причината, че отново не обяснява появата на носните полипи предимно в определени участъци в носната кухина и синусите.

- Перифлебнитната и перилимфангитната теория. Нейните автори са Егстон и Волф, годината на публикуване е 1947 [64]. Базира се на чести инфекции, които блокират междуклетъчният транспорт в мукозата, с формиране на едем на ламина проприя. При едем на достатъчно голям участък от епитела се формира полип. Според Тос и колеги, ако едемът се формира дълбоко в ламина проприя и под жлезния слой това би довело до ситуацията вече дискутирана в теорията на Хайек. Тази теория отново не обяснява появата на носните полипи предимно в определени участъци.

- Жлезната хиперплазия [65]. Случаите на хронична инфекция или изразена алергия водят до хиперплазия на назалните жлези. Уголемените жлези водят до „набъбване“ на мукозата. В допълнение на това се наслагва и затруднение на циркулацията, която от своя страна води до едем. Всички тези патофизиологични механизми довеждат до формирането на полип. Тос и колеги установяват, че няма промяна в броя и гъстотата на жлезите при пациенти с хроничен хипертрофичен ринит и при здрави индивиди [59], [60], [61].



Фиг. 33 Жлезна хипертрофия на полип при пациент с хроничен риносинуит с носна полипоза.

- Теорията за разкъсване на епитела. Тос и колеги предлагат следната хипотеза. В случаите на хронично възпаление се получава дефект на епитела (разкъсване или некроза), при което ламина проприя пролабира през мукозния дефект, става едемна, а околния епител се опитва да покрие дефекта чрез мигриране. Ако в началната фаза дефектът не епителизира своевременно, процесът ще прогресира с образуване на едем и в следствие полип.

Проф. Тос и колеги провеждат своите проучвания върху мукозата на средното ухо на плъхове и предполагат, че жлезите в носните полипи са новообразувани и стигат до извода, че носните полипи не са пролапс на нормалната назална мукоза [66].

Проф. Тос е изключителен оториноларинголог и учен, както подчертах преди. Въпреки това неговата теория (на разкъсване на епитела) се основава на експериментални проучвания на средно ухо при плъхове. Важно е да се напомни, че и най-тежките астматици, пациентите с вродена цилиарна дискенезия, муковисцидоза и аспиринова свръхчувствителност не развиват полипи в средното ухо. Теорията също както по-горе изброените не обяснява появата на носните полипи в предилекционните им места.

Нека разсъждаваме над въпросът какви са защитните механизми на назалната мукоза при реакция срещу даден патоген. Първият защитен механизъм е засилената секреция, за да може по чисто механичен път да отстрани причинителят. При всяка банална хрема, от алергичен или инфекциозен причинител, епителът реагира срещу антигена. Освободените медиатори на възпалението активират нервните рецептори, а те от своя страна вегетативната нервна система, която стимулира секрецията на субмукозните жлези. Чашковидните клетки сами регулират своята секреция, отново под въздействието на медиаторите на възпалението (те имат автономна регулация). Продължителната стимулация води до тяхната хипертрофия (и на субмукозните жлези, и на чашковидните клетки), представена по-горе. Засилената секреция е един от патогномоничните хистологични промени при полипозно променената лигавица. Факторите на възпалението (в различна степен от различния причинител) от своя страна въздействат на респираторния епител за неговата полипозна дегенерация.

По-долу са разгледани някои от основните предразполагащи фактори за формирането на носна полипоза с кореспондиращата клинична картина.

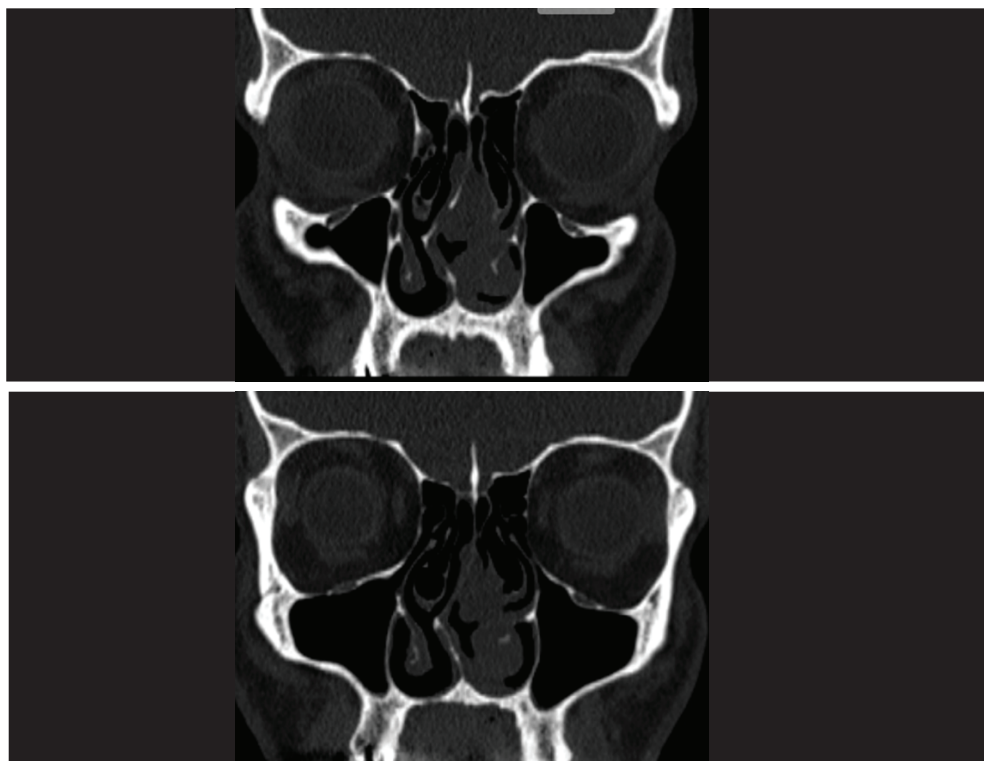
Анатомични аномалии

Движението на въздуха в носната кухина също има отражение във формирането на носна полипоза, особено в местата на завихряне при

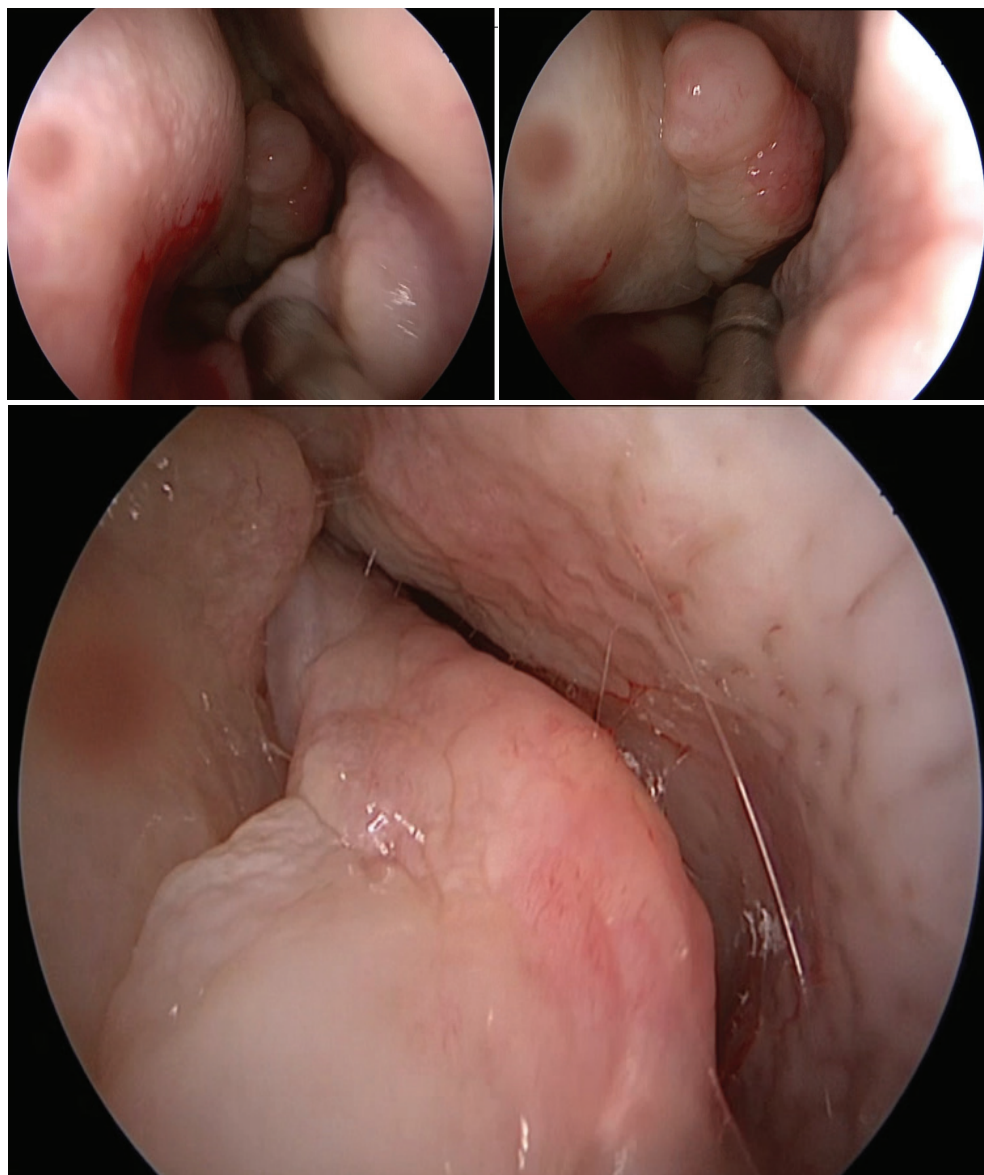
вдишване и издишване, както и местата на намалена вентилация.

При силно изразена девиация на носната преграда се създават предпоставки за участъци от носната кухина, които не се вентилират адекватно. Тези места могат да доведат до нарушаване на очиствателната функция на носа, чрез промяна на мукоцилиарния клирънс. Това от своя страна благоприятства развитието на патологична флора, която въздействайки хронично, чрез своите антигени и продукти от метаболизма на иначе нормалната лигавица, би довела до появата на хроничен риносинуит с носна полипоза.

В представения по-долу случай това е предполагаемата причина.



Фиг. 34 Жлезна хипертрофия на полип при пациент с хроничен риносинуит с носна полипоза



Фиг. 35, 36 и 37 представят и съответстващият ендоскопски вид на полипозно променената мукоза в носната кухина.

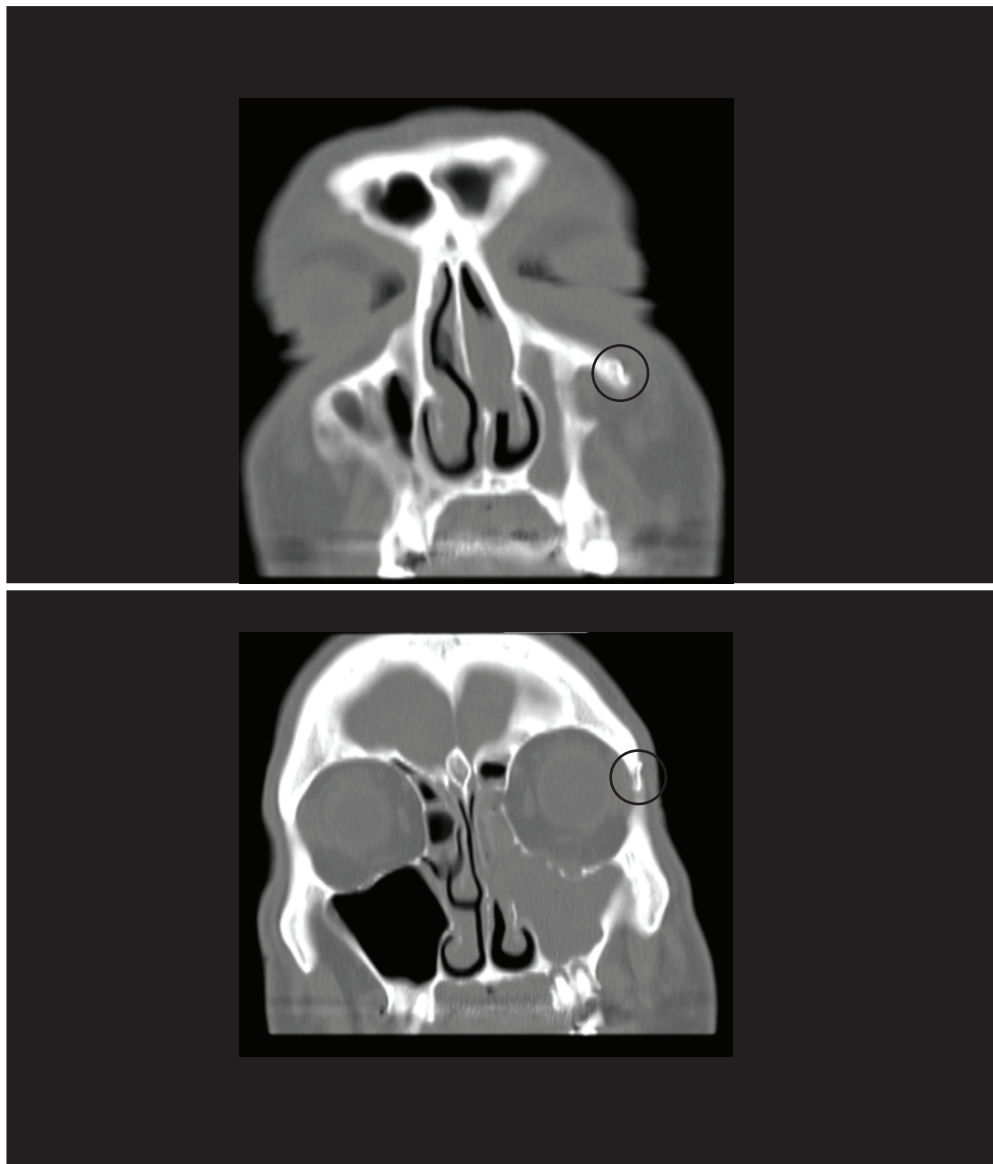
Хроничният риносинуит с носна полипоза, дължащ се на нарушена вентилация на носа в следствие на анатомични пречки – девиация на септума, хипертрофирани долни носни конхи, булозни конхи, наличие на чуждо тяло и други, е по-податлив на лечение. След провеждане на оперативно лечение последвано от няколко месечно медикаментозно, по-голямата част от пациентите са клинично здрави. Това е така, защото при тях може да се говори за етиологично повлияване на заболяването. При тези пациенти контролното проследяване е по-облекчено. Тази теория е доста правдоподобна. Патологично променената анатомия в областта на остеомеаталния комплекс е била обект на проучване като рисков фактор за развитие на хроничен риносинуит. [33]

В друго проучване се доказва наличие на девиация на септума при над 88% от пациентите с хроничен риносинуит, като това обаче този процент е съпоставим към изследвани безсимптомни доброволци. Т.е. анатомичните вариации сами по себе си не са сигурен предразполагащ фактор за развитие на заболяването и полипозно дегенериране на респираторния епител.

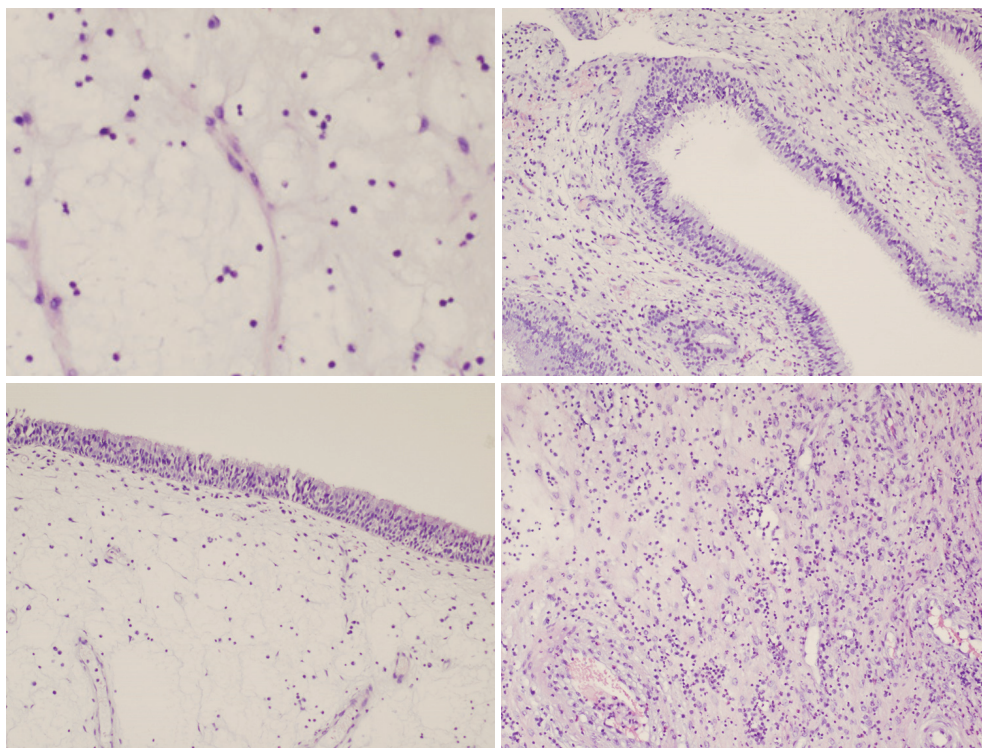
Промяна в имунитета

Хроничното възпаление при наличие на чуждо тяло, с последващата промяна в локалния имунитет може би е причината за представения подолу едностранен хроничен пансинусит с носна полипоза. Пациентът е опериран като войник по повод фрактура на лицеви кости. По това време широко е застъпена фиксацията с „медицинска тел“. Двадесет и пет години по-късно пациентът е с оплаквания от затруднено носно дишане от същата страна.

Разбира се, че през тези години е имало и други пациенти, фиксирани по подобен начин, които не са развили носна полипоза. Промяната в локалния имунитет от чуждите тела от друга страна не може да бъде пренебрегната.



Фиг. 38 и 39 онагледяват коронарните реконструкции на пациент, който е фиксиран преди години с „медицинска тел“. Тя се изобразява като рентген позитивно чуждо тяло.



Фиг. 42 и 43 представят и хистологичният образ на полипите, които ангажират всички синуси и общия носов ход вляво на пациента. Не се установява отклонение от характерната патоанатомична картина

Още по-интересен е фактът, че и бащата на същия пациент е изразена носна полипоза, отново от лявата страна.

Понякога промяната в имунитета може да бъде генерална. Резултатите от литературен обзор по темата показват, че до 50% от пациентите, страдащи от труден за лечение хроничен риносинуит, етиологично може да се дължи на имунен дефицит [76].

Микробиологичен причинител

Част от теориите, над които работят учени от много страни е намирането на конкретен причинител на хроничния риносинуит с носна

полипоза.

Има сериозни научни доказателства в тази посока на колеги, които подкрепят хипотезата за ролята на стрептококовия суперантиген, гъбичната колонизация на носната мукоза и други не толкова популярни причинители. Те акцентират върху „възпалителната“ генеза, търсеца етиологичния причинител на носната полипоза. И въпреки сериозните усилия за доказване на теорията за етиологичен причинител, все още остава необясним фактът, че много хора, които дори имат анатомични аномалии (изкривена носна преграда, булозно променена средна конха, уголемени долни конхи и др.) съжителстват с пациент с носна полипоза, при който микробиологичните изследвания потвърждават колонизиране със *S. aureus*, притежаващ в генома си суперантиген, или гъбичен синуит, но никога през живота си не развиват носна полипоза.

Важно е да се спомене също така, че антибиотичното лечение (краткотрайно или продължително) при пациентите с хроничен риносинуит с носна полипоза няма задоволителни резултати.

Острите екзацербации на хроничния риносинуит се свързват с определени бактерии, като тяхната колонизация се предполага, че е предхождана от вирусна инфекция. Всичките изследвания по темата не дават ясен отговор на въпроса дали наличието или изобилието на дадени бактерии в носа или околоносните кухини е причина или следствие на хроничния риносинуит.

Също така остава голямо предизвикателство да се установи влиянието на микробиологичната флора върху респираторния епител. Нормалната микрофлора на носа и околоносните кухини играе важна роля в метаболизма и е на първа линия в защитата на организма от патогенни щамове [77].

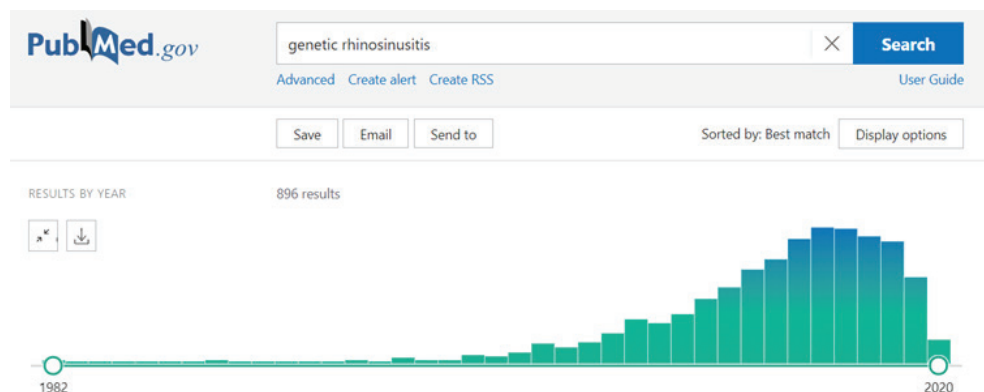
Генетична предиспозиция

Интерес представлява въпросът за генетична предиспозиция към заболяемостта от хроничен риносинуит с носна полипоза. Екипи от

различни страни проучват дали хора с определени генетични промени са по-склонни към образуването на полипоза. Първите изследвания на роднини на пациенти с хроничен риносинуит с носна полипоза имат по-скоро епидемиологична или статистическа насоченост, отколкото генетичен анализ, който разбираме днес [78], [79], [80].

Не бива да се забравя, че тези групи хора имат сходни социално-битови условия и хранителни навици. Т.е. факторите на околната среда са подобни и те също могат да окажат влияние.

В последствие методиките се развиват, с което интересът и броят на научните статии в тази област нараства (фигура 43). Фокусът на изследванията вече е върху генетична промяна в кодирането на структурен белтък или ключов елемент от локалния имунитет на респираторния епител [81], [82], [83], [84].



Фиг. 44

Най-интересни са проучванията при еднояйчни близнаци, при някои от които е доказано, че не винаги еднояйчните близнаци развиват хроничен риносинуит с носна полипоза [85], [86].

Други доказват обратното [87]. Интересното е, че последният автор е цитиран 7 пъти в European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps

2012 г., но по отношение на последната статия, която е в противовес с тяхното становище, не е цитиран. В изданието от 2020 година същият е цитиран веднъж.

Работейки над монографията лекувах (консервативно и оперативно) пациентка с хроничен риносинуит с носна полипоза, която има еднояична близначка. Интересното е, че двете момичета практически цял живот са били в една среда. След завършване на училище започват следване в един университет, една специалност и са живели в една квартира. Т.е. генетично еднакви, поставени в една среда не винаги заболяват от една и съща болест. Този интересен случай трябва да бъде проследен в годините.

Този феномен може да бъде обяснен с епигенетичните промени. Ще обясня това понятие по следния начин. Някои гени под влияние на околната среда могат да бъдат „включвани“, а други „изключвани“. Най-честият механизъм е чрез метилиране. Метилирането на ДНК е биологичен процес, чрез който метилови групи се добавят към молекулата на ДНК. Метилирането може да промени активността на ДНК сегмент, без да променя последователността [88].

Случаите с еднояични близнаци трябва да бъдат обект на проспективни проучвания, поради факта, че както Тос и колеги установяват, че при около 30% от аутопсирани възрастни пациенти без оплаквания, характерни за хроничен риносинуит с носна полипоза, се доказва полипозно променена мукоза в носната кухина и/или параназалните синуси [89].

Има големи надежди, че развитието на епигенетиката ще разкрие патогенетичния механизъм на много заболявания. Американското правителство отпуска през 2008 г. 190 милиона долара, за период от 5 години за научни проекти в тази област [90].

В последните години задълбочените изследванията, търсещи генетична/епигенетична предиспозиция в случаите на хроничен

риносинусит с носна полипоза се провеждат на принципа на „genome-wide association study (GWA study или GWAS)“. При него взетите ДНК проби от пациенти с дадено заболяване се сравняват с ДНК последователностите на здрави индивиди от генетична банка.

Някои автори в изследванията си разглеждат действието на най-често набеждавания за етиологичен причинител на хроничния риносинусит с носна полипоза (*S. aureus*) върху ДНК и дали спомага за епигенетични промени [91]. Отново резултатите не могат да послужат за изграждане на ясна теория за етиопатогенезата на заболяването.

Аспириновата свръхчувствителност (известна още като Samter's Triad или най-новият термин Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)) е заболяване, чиято етиология е все още неясна. Най-новите проучвания по темата показват, че се касае за придобито метаболитно състояние най-вероятно по механизма на епигенетичните промени, проявяващо се в третата и четвърта декада. Пациентите, страдащи от аспиринова свръхчувствителност, астма в комбинация с хроничен риносинусит с носна полипоза, по-често имат астматични пристъпи и лош контрол над заболяването [67], [68], [69]. Тези пациенти са трудни за постигане на трайна ремисия на хроничния риносинусит с носна полипоза.

В заключение на темата за генетичната предиспозиция ще спомена генетичните заболявания (автозомно рецесивни) с доказана връзка към развитието на хроничния риносинусит с носна полипоза, а именно: синдром на Картагенер (Primary ciliary dyskinesia (PCD)), синдром на Young и муковисцидоза (кистична фиброза).

Ще си позволя да цитирам мой колега, който изказа гениална мисъл по време на следването ни, а именно: „Човешкият геном е разчетен. Т.е. анатомията на гените е разгадана. Остава да разберем фините механизми на генетичната физиология.“. Косвено той участва в монографията, защото разви хроничен риносинусит с носна полипоза и е опериран от мен, а към момента е на поддържащо лечение и няма данни за рецидив.

Фактори на околната среда

През декември 2014 година на третата българо-италианска ринологична среща в моя презентация цитирах доклад на Европейската комисия, според която София е един най-замърсените градове в Европейския съюз с микрочастици PM 2,5. Размерът на този вид замърсител е толкова малък, че навлиза директно в клетките на дихателните пътища и оттам в кръвотока. Проучвания по темата предполагат, че около 4,1 милиона души по света годишно умират от сърдечно-съдови и респираторни заболявания във връзка със замърсяване на въздуха с PM 2,5 [92]. Моите емпирични наблюдения до момента не установяват пряка закономерност (пациентите ми, страдащи от хроничен риносинуит с носна полипоза са еднакво разпределени големи градове със замърсен въздух спрямо малко населени места с чист въздух). Най-вероятно резултатът от замърсения въздух ще се наблюдава след години. Аз категорично вярвам, че замърсеният въздух има отражение, но връзката с хроничния риносинуит с носна полипоза би следвало да е проект за проспективни проучвания. Резултатите трябва да бъдат отчитани след години, когато действието на PM 2,5 ще бъде проявено.

Разбира се, замърсеният въздух, който дишат работниците в предприятия с различни вредности има доказана връзка със заболяванията на горните дихателни пътища.

В последните години изключително популярна тема е нивото на витамин Д и имунитета на човек. Полипрагмазията, която съпътства всяко едно неясно в етиологично отношение заболяване, разбира се не е подминала и хроничния риносинуит с носна полипоза. Стоукс и колеги доказват в свои проучвания, че нивата на витамин Д са статистически по-ниски при пациенти страдащи от заболяването спрямо здрави индивиди.

В заключение бих искал да припомня, че хистологичният образ на

полипозно променената мукоза при всички описани по-горе състояние, в това число на генетично обусловените дискенезии на респираторния епител и автоимунни процеси (Churg-Strauss syndrome, по-съвременният термин е Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)) е един и същ. Т.е. няма патогномична особеност, която да ги различава.

В началото на тази глава написах, че диагнозата хроничен риносинуит с носна полипоза е по-скоро патологичният субстрат (полипозно променената мукоза) на една палитра от различни по своята етиология заболявания.

От всичко казано по-горе следва изводът, че неотговорените въпроси, касаещи етиопатогенезата на хроничния риносинуит с носна полипоза при възрастни са много повече от тези с достоверна теория за появата му. Това има известно негативно влияние върху всички (пациенти и лекари) борещи се с това заболяване, но от друга страна предоставя поле за развитие в областта на ринологията.

Библиография

- +1. Leslie Michaels MD, FRCpath, FRCP(C), D Path, FCAP, Henrik B. Hellquist MD, PhD, SAPath(Stockh), FCAP (auth.); Publisher: Springer-Verlag London, Year: 2001; ISBN: 978-1-4471-1128-3,978-1-4471-0235-9
2. Gizurarson S. The relevance of nasal physiology to the design of drug absorption studies. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1993;11(3):329–347
3. Gizurarson S. Anatomical and histological factors affecting intranasal drug and vaccine delivery. *Curr Drug Deliv.* 2012;9(6):566–582. doi:10.2174/156720112803529828
4. Gray H. In: Gray's. *Anatomy*. Fifteenth edition. Bounty Books; 2012. pp. 801–803.
5. Mygind N, Dahl R. Anatomy, physiology and function of the nasal cavities in health and disease. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1998;29(1-2):3–12
6. Chaaban MR, Kejner A, Rowe SM, Woodworth BA. Cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: a comprehensive review. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(5):387–395. doi:10.2500/ajra, 2013.27.3919
7. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, Turtle JR (January 1984). „Young's syndrome. Obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections“. *N. Engl. J. Med.* 310 (1): 3–9 doi:10.1056/NEJM198401053100102
8. Chodhari, R; Mitchison, H.M; Meeks, M. „Cilia, primary ciliary dyskinesia and molecular genetics“. *Paediatric Respiratory Reviews.* 5 (1): 69–76. doi:10.1016/j.prrv.2003.09.005
9. Halama AR, Decreton S, Bijloos JM, Clement PA. Density of epithelial cells in the normal human nose and the paranasal sinus mucosal. A scanning electron microscopic study. *P.A. Rhinology.* 1990;28(1):25–32
10. Gray H. In: Gray's. *Anatomy*. Pick TP, Howden R, editors. London: Chancellor Press; 1994. pp. 10–77

11. Mygind N, Dahl R. Anatomy, physiology and function of the nasal cavities in health and disease. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1998;29(1-2):3-12
12. Distribution of mucus producing elements in the respiratory tract. Differences between upper and lower airway. Tos M, *Eur J Respir Dis Suppl.* 1983; 128 (Pt 1):269-79
13. Innervation of human nasal glands. Cauna N, Cauna D, Hinderer KH; *J Neurocytol.* 1972 Jul; 1(1):49-60
14. The soft-tissue components of the vomeronasal organ in pigs, cows and horses. Salazar I, Quinteiro PS, Cifuentes JM; *Anat Histol Embryol.* 1997 Sep; 26(3):179-86
15. Morphological evidence for a direct innervation of the mouse vomeronasal glands. Mendoza AS, Kühnel W; *Cell Tissue Res.* 1987 Feb; 247(2):457-9
16. Comparative morphology and histochemistry of glands associated with the vomeronasal organ in humans, mouse lemurs, and voles. Roslinski DL, Bhatnagar KP, Burrows AM, Smith TD; *Anat Rec.* 2000 Sep 1; 260(1):92-101
17. Hans Loeweneck: Diagnostische Anatomie. Eine Hilfe zum ärztlichen Handeln. Springer, Berlin u. a. 1981, ISBN 0-387-11078-X, S. 38
18. Kim, T-H., Lee, S. H., Lee, H. M., Lee, S. H., Jung, H. H., Cho, W. S., Hwang, H. Y. (2007). D2-40 immunohistochemical assessment of lymphangiogenesis in normal and edematous sinus mucosa and nasal polyp. *Laryngoscope*, 117(3), 442-446
19. Brook I. Aerobic and anaerobic bacteriology of purulent nasopharyngitis in children. *J Clin Microbiol* 1988;26:592-594
20. Savolainen S, Ylikoski J, Jousimies-Somer H. The bacterial flora of the nasal cavity in healthy young men. *Rhinology* 1986;24:249-255
21. Winther B, Brofeldt S, Gronborg H, Mygind N, Pedersen M, Vejlsgaard R. Study of bacteria in the nasal cavity and nasopharynx during naturally acquired common colds. *Acta Otolaryngol* 1984;98: 315-320

22. Newsom S. W. (December 2008). „Ogston’s coccus“. *J. Hosp. Infect.* 70 (4): 368–372
23. Vickery TW, Ramakrishnan VR, Suh JD. The Role of *Staphylococcus aureus* in Patients with Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19(4):21. Published 2019 Mar 11. doi:10.1007/s11882-019-0853-7
24. Ba L, Zhang N, Meng J, Zhang J, Lin P, Zhou P, et al. The association between bacterial colonization and inflammatory pattern in Chinese chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. *Allergy.* 2011;66:1296–303
25. Frank DN, Feazel LM, Bessesen MT, Price CS, Janoff EN, Pace NR. The human nasal microbiota and *Staphylococcus aureus* carriage. *PLoS One.* 2010;5:e10598
26. Drilling A, Coombs GW, Tan HL, Pearson JC, Boase S, Psaltis A, et al. Cousins, siblings, or copies: the genomics of recurrent *Staphylococcus aureus* infections in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4:953–60
27. Doyle PW, Woodham JD. Evaluation of the microbiology of chronic ethmoid sinusitis. *J Clin Microbiol.* 1991;29:2396–400
28. Manarey CRA, Anand VK, Huang C. Incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2004;114:939–41
29. Schubert MS. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hypertrophic rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87:181–8
30. Zhang N, Gevaert P, van Zele T, Perez-Novo C, Patou J, Holtappels G, et al. An update on the impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis. *Rhinology.* 2005;43:162–8
31. van Zele T, Vanechoutte M, Holtappels G, Gevaert P, van Cauwenberge P, Bachert C. Detection of enterotoxin DNA in *Staphylococcus aureus* strains obtained from the middle meatus in controls and nasal polyp patients. *Am J Rhinol.* 2008;22:223–7

32. Pérez Novo CA, Waeytens A, Claeys C, Cauwenberge PV, Bachert C. Staphylococcus aureus enterotoxin B regulates prostaglandin E2 synthesis, growth, and migration in nasal tissue fibroblasts. *J Infect Dis.* 2008;197:1036–43
33. Pérez-Novo CA, et al. Eicosanoid metabolism and eosinophilic inflammation in nasal polyp patients with immune response to Staphylococcus aureus enterotoxins. *Am J Rhinol.* 2006;20:456–60
34. Calus L, Derycke L, Dullaers M, van Zele T, de Ruyck N, Pérez-Novo C, et al. IL-21 is increased in nasal polyposis and after stimulation with Staphylococcus aureus enterotoxin B. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;174:161–9
35. Lan F, Zhang N, Holtappels G, de Ruyck N, Krysko O, van Crombruggen K, et al. Staphylococcus aureus induces a mucosal type 2 immune response via epithelial cell-derived cytokines. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:452–63
36. Ramakrishnan VR, Feazel LM, Gitomer SA, Ir D, Robertson CE, Frank DN. The microbiome of the middle meatus in healthy adults. *PLoS One.* 2013;8:e85507
37. Sachse F, Becker K, von Eiff C, Metze D, Rudack C. Staphylococcus aureus invades the epithelium in nasal polyposis and induces IL-6 in nasal epithelial cells in vitro. *Allergy.* 2010;65:1430–7
38. Altunbulakli C, et al. Staphylococcus aureus enhances the tight junction barrier integrity in healthy nasal tissue, but not in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:665–668.e8
39. Valera FCP, et al. Staphylococcus aureus impairs sinonasal epithelial repair: effects in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and control subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2018. 10.1016/j.jaci.2018.05.035
40. Singh P, Mehta R, Agarwal S, Mishra P. Bacterial biofilm on the sinus mucosa of healthy subjects and patients with chronic rhinosinusitis (with or without nasal polyposis). *J Laryngol Otol.* 2015;129:46–9

-
41. Sanderson AR, Leid JG, Hunsaker D. Bacterial biofilms on the sinus mucosa of human subjects with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006;116:1121–6
 42. Novick RP (2003) Autoinduction and signal transduction in the regulation of staphylococcal virulence. *Mol Microbiol* 48(6):1429–1449
 43. Fraser JD, Proft T (2008) The bacterial superantigen and superantigen-like proteins. *Immunol Rev* 225:226–243
 44. Damm M, Quante G et al (2004) Nasal colonization with *Staphylococcus aureus* is not associated with the severity of symptoms or the extent of the disease in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 131(3):200–206
 45. Jousimies HR, Savolainen S, Ylikoski JS. Comparison of the nasal bacterial floras in two groups of healthy subjects and in patients with acute maxillary sinusitis. *J Clin Microbiol* 1989;27:2736-43
 46. Brook I, *Microbiology of sinusitis*; Proc Am Thorac Soc. 2011 Mar;8(1):90-100. doi: 10.1513/pats.201006-038RN
 47. *Rhinology and Facial Plastic Surgery*; Fred J. Stucker, Chris de Souza, Guy S. Kenyon, Timothy S. Lian, Wolfgang Draf, Bernhard Schick; Springer 2009.
 48. Lee JT, Frank DN, Ramakrishnan V. Microbiome of the paranasal sinuses: Update and literature review. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(1):3-16. doi:10.2500/ajra.2016.30.4255.
 49. Lackner A, Freudenschuss K, Buzina W et al (2005) Fungi: a normal content of human nasal mucus. *Am J Rhinol* 19:125–129
 50. Gosepath J, Brieger J, Vlachtsis K, Mann WJ (2004) Fungal DNA is present in tissue specimens of patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 18:9–13
 51. Bhattacharyya N (2006) Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 116(7 pt 2 Suppl 110):1–22
 52. Robbins Basic Pathology - 9th Edition. Elsevier 2012 ISBN

9781437717815

53. Lai V, Wong YC et al (2007) Inflammatory myofibroblastic tumor of the nasal cavity. *AJNR Am J Neuroradiol* 28(1):135–137

54. Wenig BM, Heffner DK (1995) Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas of the sinonasal tract and nasopharynx: a clinicopathologic study of 31 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104(8):639–645

55. Leslie Michaels and Henrik B. Hellquist; *Ear, Nose and Throat Histopathology – second edition*; Springer 2000

56. Woakes E, Über nekrotisierne Ethmoiditis und ihre Beziehung zur Entwicklung von Nasenpolypen. *BMJ* 4

57. Tos M, Goblets cells and glands in the nose and paranasal sinuses. In: Proctor D, Andersen J (eds) *The nose, upper-airway physiology and the atmospheric environment*. Elsevier, Amsterdam, pp 99–140

58. Tos M, Mogensen C, Mucous glands in nasal polyps. *Arch Otolaryngol* 103:407–413

59. Tos M, Mogensen C, Thomsen J, Nasal polyps in cystic fibrosis. *J Laryng Otol* 91:827–835

60. Hayek M. Über die pathologischen Veränderungen der Siebbeinknochen im Gefolge der entzündlichen Schleimhauthypertrophie und der Nasenpolypen. *Arch Laryngol Rhinol* 4:277–301

61. Jenkins J, Blockade theory of polyp formation. *Laryngoscope* 42:703–704

62. Eggston AA, Wolff D, *Histopathology of the ear, nose and throat*. Williams and Wilkins, Baltimore, pp 613–676

63. Krajina Z, A contribution to the etiopathogenesis of the nasal polyps. *Pract Otorhinolaryngol* 25:241–246

64. Caye-Thomasen P, Hermansson A, Prellner K, Tos M, Polyp pathogenesis. A histopathologic study in experimental otitis media. *Acta Otolaryngol* 115:76–82

65. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with

Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Jul-Aug;4(4):565-72. doi: 10.1016/j.jaip.2016.04.012

66. Makowska J et al. Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA2 LEN) survey. *Allergy.* 2016 Nov;71(11):1603-1611. doi: 10.1111/all.12941. Epub 2016 Jul 11

67. Hagan JB1, Laidlaw TM2, Divekar R et al. Urinary Leukotriene E4 to Determine Aspirin Intolerance in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Jul - Aug;5(4):990-997.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.004. Epub 2017 Feb 12

68. Nasal Polyposis - Pathogenesis, Medical and Surgical Treatment; Önerci, T. Metin, Ferguson, Berrylin J; ISBN 978-3-642-11412-0.

69. Ramakrishnan, Vijay R et al. “The microbiome of the middle meatus in healthy adults.” *PloS one* vol. 8,12 e85507. 30 Dec. 2013, doi:10.1371/journal.pone.0085507.

70. Palmenberg AC, Spiro D, Kuzmickas R, et al. Sequencing and analyses of all known human rhinovirus genomes reveal structure and evolution. *Science.* 2009;324(5923):55-59. doi:10.1126/science.1165557.

71. *Microbiology (An Application Based Approach)* Paperback – 2010; Michael J. Pelczar , E.C.S. Chan; Tata McGraw-Hill Education.

72. Mak RK, Tse LY, Lam WY, Wong GW, Chan PK, Leung TF. Clinical spectrum of human rhinovirus infections in hospitalized Hong Kong children. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Sep. 30(9):749-53.

73. Wishaupt JO, Russcher A, Smeets LC, Versteegh FG, Hartwig NG. Clinical impact of RT-PCR for pediatric acute respiratory infections: a controlled clinical trial. *Pediatrics.* 2011 Nov. 128(5):e1113-20.

74. Rowan NR, Lee S, Sahu N, et al. The role of viruses in the clinical presentation of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2015;29(6):e197 e200. doi:10.2500/ajra.2015.29.4242.

75. *Allergy Frontiers: Clinical Manifestations*; Ruby Pawankar, Stephen T. Holgate, Lanny J. Rosenwasser; Springer 2009.

76. Mazza JM, Lin SY. Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(10):1029-1033.
77. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 *Rhinology.* 2020 Suppl. 29: 1-464.
78. Lockey RF, Rucknagel DL, Vanselow NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. *Ann Intern Med.* 1973 Jan;78(1):57-63.
79. Alexiou A, Sourtzi P, Dimakopoulou K, Manolis E, Velonakis E. Nasal polyps: heredity, allergies, and environmental and occupational exposure. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhinolaryngologie et de chirurgie cervico-faciale.* 2011 Feb;40(1):58-63.
80. May A, Wagner D, Langenbeck U, Weber A. [Family study of patients with aspirin intolerance and rhinosinusitis]. *HNO.* 2000 Sep;48(9):650-4.
81. Zheng YB, Zhao Y, Yue LY, Lin P, Liu YF, Xian JM, Zhou GY, Wang DY. Pilot study of DNA methylation in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology.* 2015;53:345–352.
82. Henmyr V, Vandeplass G, Hallden C, et al. Replication study of genetic variants associated with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:273-5.
83. Zhang Y, Endam LM, Filali-Mouhim A, et al. Polymorphisms in RYBP and AOA genes are associated with chronic rhinosinusitis in a Chinese population: a replication study. *PLoS One* 2012;7:e39247.
84. Mfuna Endam L, Cormier C, Bosse Y, Filali-Mouhim A, Desrosiers M. Association of IL1A, IL1B, and TNF gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: A replication study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:187-92.
85. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for

otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1-12. doi:10.4193/Rhino50E2.

86. The Nose; P. Van Cauwenberge, D. Y. Wang, K. Ingels, C. Bachert; Kugler Publications 1996.

87. Drake-Lee A. Nasal polyps in identical twins. *J Laryngol Otol*. 1992;106(12):1084-1085. doi:10.1017/s0022215100121826.

88. Bird A (May 2007). „Perceptions of epigenetics“. *Nature*. 447 (7143): 396–8.

89. Per L. Larsen MD Mirko Tos MD; Origin of Nasal Polyps: An Endoscopic Autopsy Study; *Laryngoscope*. 2004 Apr;114(4):710-9.

90. Principles of Developmental Genetics; Sally Moody; ELSEVIER 2014; 9780124059238.

91. Cormier C, Endam LM, Filali-Mouhim A, et al. A pooling-based genomewide association study identifies genetic variants associated with *Staphylococcus aureus* colonization in chronic rhinosinusitis patients. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:207-15.

92. Health Effects Institute. 2019. State of Global Air 2019, www.stateofglobalair.org.

93. Микробиология; Г. Митов, Ю. Дочева; Арсо, 2000.

94. Топографска анатомия; Ванко Ванков, Кирил Ичев; Медицина и физкултура, София – 1984.

95. Анатомия на човека; Ванко Ванков, Владимир Овчаров; АРСО – 2002.

96. Grymer LF, Hilberg O, Pedersen OF, Rasmussen TR. Acoustic rhinometry: values from adults with subjective normal nasal patency. *Rhinology* 1991;29:35-47.

97. Morgan NJ, MacGregor FB, Birchall MA, Lund VJ, Sittampalam Y. Racial differences in nasal fossa dimensions determined by acoustic rhinometry. *Rhinology* 1995;33:224-8.

98. Corey JP, Gungor A, Nelson R, Liu X, Fredberg J. Normative standards for nasal cross-sectional areas by race as measured by acoustic rhinometry.

Otolaryngol Head Neck Surg 1998;119(4):389-93.

Silkoff PE, Chakravorty S, Chapnik J, Cole P, Zamel N. Reproducibility of acoustic rhinometry and rhinomanometry in normal subjects. Am J Rhinol 1999;13(2):131-5.

6

Диагностика

Диагностиката, лечението и проследяването на хроничния риносинуит с носна полипоза е приоритет на специалисти с различна насоченост (оториноларинголози, алерголози, пулмолози и други параклинични специалности).

През последното десетилетие много от диагностичните тестове претърпяха развитие. Някои от често използваните физикални и образни изследвания се изместват от по-съвременни, с по-малко лъчево натоварване, които имат както по-добра диагностична стойност, така също са и важен интраоперативен ориентир, без който не може да се проведе последващото хирургично лечение

Както всяко заболяване, така и хроничният риносинуит с носна полипоза се диагностицира на базата на анамнестичните данни, физикалния преглед и образната диагностика.

Добре снетата анамнеза е от изключително значение. Анамнеза.

Затрудненото носно дишане, засилената секреция от носа, намаленото обоняние, болката и чувството на тежест в главата са най-честите симптоми, които насочват пациентите, страдащи от хроничен риносинуит с носна полипоза.

При давност на заболяването над 12 седмици, диагнозата е хроничен риносинуит.

Затрудненото носно дишане, придружено или несъзасиленасекреция от носа е главният симптом, при пациентите с хроничен риносинуит с носна полипоза. Причината за този симптом е пределно ясна – носните полипи, които obturират носната кухина, както и хипертрофията на субмукозните жлези паралелно с тази на чашковидните клетки, което води до засилената секреция.

Диагностиката в тези случаи не представлява предизвикателство. Понякога заболяването не е в напреднал стадий и полипозно променената мукоза е в околоносните кухини. В тези случаи „носовият говор“ (ринолалия) може да е единствената причина пациентите да

потърсят медицинска помощ. Резонаторната функция на околоносните кухини е доста често negliжирана, но при определени професии (певци, журналисти, артисти, адвокати и други), налагащи интензивна и прецизна фонация, тя е от изключително значение.

Особен интерес в диференциално-диагностичен план представлява главоболието, дължащо се на хроничния риносинусит с носна полипоза. Темата на монографията е насочена към заболяването при възрастни, където околоносните кухини по правило са развити. Главоболието, предизвикано от патологичен процес на носната кухина и синусите понякога е трудно разграничимо от други заболявания.

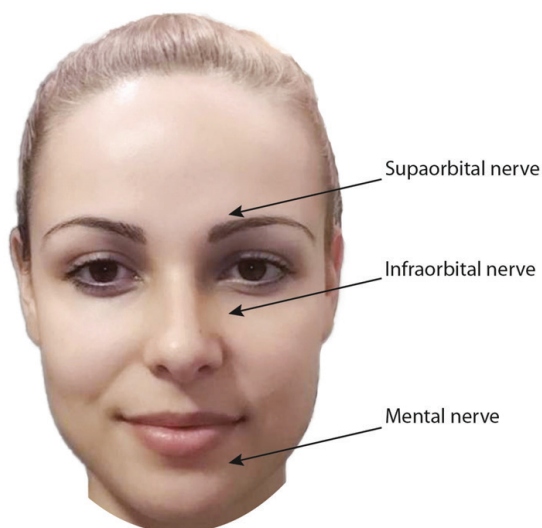
Международната асоциация за изучаване на болката (IASP) определя болката като неприятно сетивно и емоционално преживяване, свързано с актуално или потенциално увреждане на тъканите. Болката е субективен симптом, породен от ноцицептивната система вследствие тъканна увреда или неврологично нарушение. Поради субективния ѝ характер, описанието ѝ от пациентите е трудно. Тя е комплексен феномен, чието възникване, обостряне и продължителност се влияят от различни психосоциални фактори. Феноменът болка има 4 основни компонента, които взаимодействат помежду си.

Ноцицептивният компонент е свързан с интензитета, локализацията и продължителността на стимула. Тя се предизвиква от стимули, които активират мозъчните неврони и предават сигнала по аферентните пътища, което води до обективно усещане за болка.

Афективно-мотивационният компонент е вторият аспект, който осигурява субективното усещане, емоциите и страданието, които болката предизвиква. Той се свързва както с аференти, така и с еферентни процеси. Отговорът, който се генерира в мозъка в резултат на болкови стимули, се определя като страдание. Психологичните аспекти имат роля във възникването на усещането за страдание.

Когнитивнооценяващият аспект свързва останалите компоненти

с миналия опит и избира най-подходящата поведенческа стратегия за справяне с болката. Болката има два аспекта. От една страна тя се предизвиква от определени стимули и се предава чрез импулси по пътища до мозъка, така че се получава усещането за болка. Вторият, по-абстрактен аспект на болката е, че предизвиква емоции и страдание. Невралгиите са резултат от болка, без анатомично увреждане на централната нервна система. Те могат да бъдат идиопатични (с неясна етиология) и симптоматични - като резултат от друго заболяване. Болката се локализира в територията, инервирана от съответния нерв. Характерно е наличието на тригерни точки, които реагират с болка при притискане. Този метод е лесен за приложение. При изследване на тригеминалния нерв се използват точките на Вале за трите клона на нерва - форамен супраорбитале за първия клон (н. офталмикус), форамен инфраорбитале за втория клон (н. максиларис) и форамен ментале за третия клон (н. мандибуларис) на нерва (фиг. 44) [1].



Фиг. 44

Главоболието, дължащо се на патологичен процес на околоносните кухини, има характерна локация. Също така това е чест симптом, насочващ пациентите за консултация с оториноларинголог.

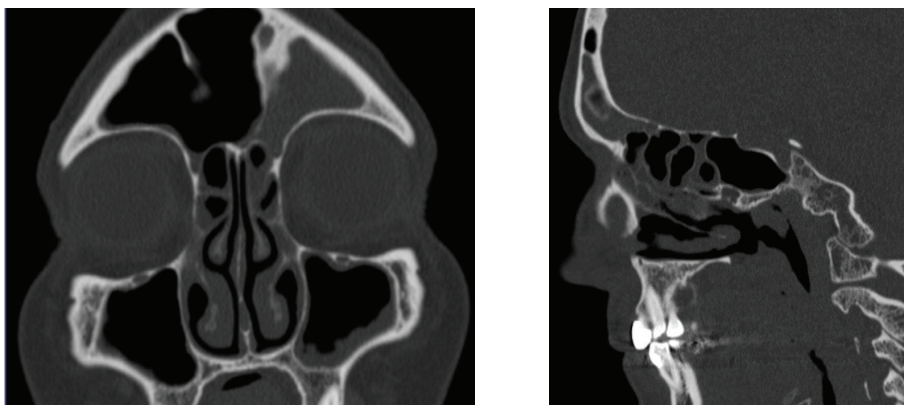
Клоновете на n. trigeminus, които инервират околоносните кухини, имат сравнително точна проекция по повърхността на главата и при добре снета анамнеза и насочване на пациента да покаже локализацията на болката, в голям процент от случаите може да се потвърди или отхвърли патологичен процес.

Болката, причинена от възпалително заболяване на околоносните кухини има съответната локализация. Максиларният синус, обикновено има проекция върху скулата, бузата, горната редица зъби от съответната страна и самата горна челюст.

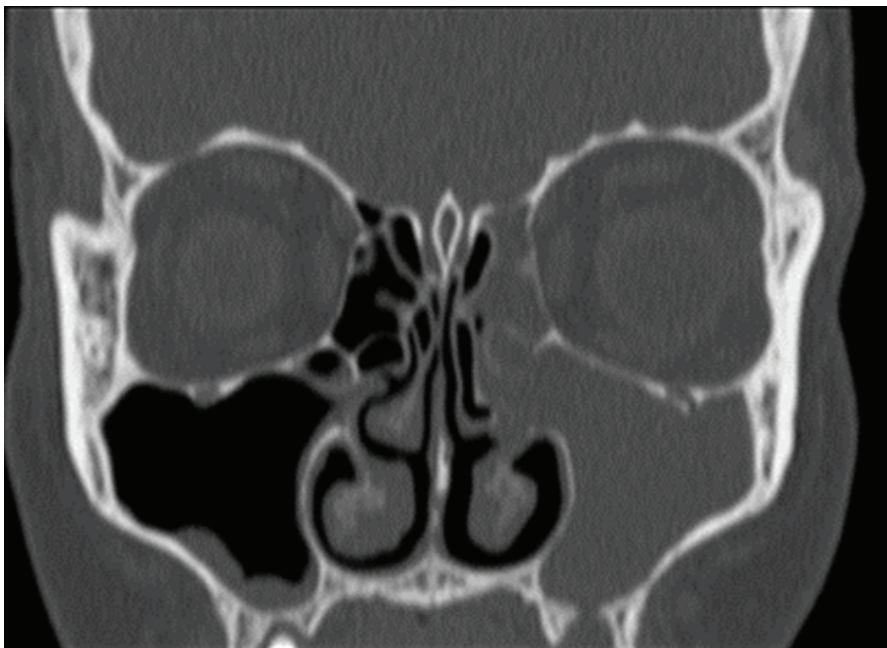
Етмоидалният лабиринт (особено предната група клетки) – между очите. Може да се усеща напрежение в очниците, като то да бъде стимулирано от движение на очите.

Усещането за болка, от фронталните синуси по правило е в областта на челото.

Сфеноидалният синус има по-неясна локализация. Твърди се, че е в областта на вертекса, като може да е в тила или по-генерализирано [2].



Фиг. 46 и 47 представят коронарните и сагитални реконструкции при пациент с остър фронтален синусит с челно главоболие.



Фиг. 48 Пациент с остър одонтогенен максиларен и етмоидален синусит.



Аксиален срез 1



Аксиален срез 2



Коронарен срез 1



Коронарен срез 2



Коронарен срез 3



Сагитален срез с
размерите на процеса

Фиг. 49

Пациент със сфеноидален синусит, оплакващ се от болка в тила. В допълнение на болковата симптоматика, пациентът бе с амавроза, поради притискане на очния нерв от образуваното мукоцеле в лявата половина на сфеноидалния синус /възпалителния процес/. Многоцентрови проучвания показват, че всъщност много малка част от пациентите, които се диагностицират с главоболие, причинено от хроничен риносинусит, всъщност първопричината е възпалителният процес на околоносните кухини.

Статистически е доказано, че около 80% от пациентите, при които по време на прегледа се доказва гноевидна секреция в носа, анамнестично нямат главоболие [3].

Според критериите на комитета за класификация на главоболията към Международното дружество по главоболие (IHS) над 90% от пациентите, които са си самодиагностицирали или са с диагностицирано главоболие, причинено от синусит всъщност са с мигрена. От тези 90%, 60% ще получат антибиотично лечение. Тези данни са от European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps за 2012 г. Ако трябва да съпоставим тези данни с българските условия, предполагам, че всеки би се съгласил, че броят на пациентите с назначено антибиотично лечение ще нарасне.

Според „Международната класификация на главоболията“ главоболието, причинено от хроничен или повтарящ се риносинусит е: Главоболие, причинено от хронично инфекциозно или възпалително заболяване на параназалните синуси и свързано с други симптоми и/или клинични признаци на това заболяване.

Диагностични критерии:

А. Главоболие, отговарящо на критерий В.

Б. Клинични данни и данни от назална ендоскопия и/или образни изследвания за настояща или минала инфекция или друг възпалителен процес на параназалните синуси.

В. Данни за причинно-следствена връзка въз основа на най-малко две от следните:

1. Главоболието е възникнало в близка времева връзка с началото на хроничния риносинуит;
2. Главоболието се усилва и отслабва паралелно със степента на конгестия на синусите и други симптоми на хроничен риносинуит
3. Главоболието се усилва при натиск в областта на параназалните синуси;
4. В случай на едностранен риносинуит, главоболието е локализирано и е ипсилатерално на него.

Г. Не може да се опише по-добре с друга диагноза от „главоболие, причинено от хроничен или повтарящ се риносинуит“.

Коментар: Не е изяснено дали хронична патология на синусите може да доведе до персистиращо главоболие. Наскоро проведените проучвания подкрепят тази причинно-следствена връзка. Патологичните промени, установени чрез образни изследвания или ендоскопия, съответстващи на описанието на болката на пациента, обаче не са достатъчни за потвърждаването на диагнозата „главоболие, причинено от хроничен или повтарящ се риносинуит“.

Подробна информация за различните видове главоболие, тяхната класификация в превод на български от колеги невролози, можете да намерите на сайта по-долу:

<https://www.ihs-headache.org/ichd-guidelines>

От написаното по-горе за болковата симптоматика при хроничния риносинуит следва да се отбележи, че при голяма част от оперираните пациенти болковата симптоматика персистира дори и след хирургичната интервенция [4], [5].

Пациенти, погрешно оперирани без да имат индикации за главоболие, дължащо се на патологичен процес на околоносните кухини, постоперативно изпитват облекчение (най-вероятно „пласибо ефект“),

като през следващите седмици симптомите рецидивират (в рамките на 9 месеца) [6].

Това показва, че предоперативната консултация при пациентите с хроничен риносинуит е ключов елемент. Доста често наличието на главоболие, съзене на очите, засилена секреция от носа и наличие на киста/полип в някой синус може да бъде причина за оперативно лечение, но всъщност пациентът да е с алергичен ринит с конюнктивит, мигрена и случайна образна находка. Това води до грешен лечебен план, който подлага пациента на безсмислена оперативна интервенция с незадоволителен резултат.

Образната диагностика също може да подведе УНГ специалиста. Около 30% от асимптоматични пациенти, провели образно изследване (МРТ, КТ) по друг повод, имат мукозна хипертрофия (в това число полип/киста) в един или няколко синуса [7], [8]. Това показва, че не винаги първопричината на главоболието е от доказан хроничен риносинуит с носна полипоза.

От тази гледна точка моят съвет към оториноларинголозите, които започват своята кариера и имат насоченост към ендоскопската синус хирургия, не трябва да забравят, че УНГ специалността съчетава в себе си пред-, интра- и следоперативната грижа за пациента. Това означава, че погрешната диагноза би довела до оперативна интервенция със спорен резултат, като пациентът следоперативно отново ще бъде лекуван от същия лекар. Не забравяйте също така, че този сценарий е при перфектно извършена интервенция без усложнения.

Медиколегалните въпроси, произтичащи от възможните усложнения при „златния стандарт“ в хирургичното лечение на заболяванията на околоносните кухини – ендоскопската синус хирургия (FESS), които стоят пред ринохирурзите, не са за подценяване.

Някои анамнестични тънкости могат да насочат оториноларинголога към главоболие причинено от патологичен процес на околоносните

кухини. Ако, наред с главоболието, затрудненото носно дишане, наличието на полипозно променена лигавица в носа с гноевидни секрети, пациентите се оплакват от загуба на мирис и обоняние, ако симптомите им се засилват при промяна в налягането, най-силно изразено при полет със самолет или гмуркане, то при тези пациенти е най-вероятната причина за главоболието е обостреният хроничен риносинуит с носна полипоза.

Важно е да се отбележи, че при предходна операция по Caldwell-Luc доста често поради засягане на n. infraorbitalis пациентите страдат от тригеминална невралгия, трудно поддаваща се на лечение. При тях дори да е останала патологично променена лигавица със задръжка на секрет, обективизирана от образно изследване (КАТ или МРТ), оперативната интервенция (FESS) за отстраняване на патологичния процес и възстановяване на мукоцилиарния клирънс, с което да повлияе болковата симптоматика, е обречена на неуспех.

Насочването на анамнезата към съпътстващите заболявания – астма, генетични заболявания като синдром на Картагенер, муковисцидоза, Young syndrome, аспиринова свръхчувствителност (най-съвременната дефиниция е: Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)) и други, е изключително важно, както беше посочено в глава 5 „Етиопатогенеза“. Тези състояния са предразполагащ фактор, който в допълнение отежнява заболяването и влошава общата прогноза на пациента. При тях процентът на рецидивирание на заболяването, дори при перфектно извършена оперативна интервенция е по-висок.

Миналите заболявания на пациентите, страдащи от хроничен риносинуит с носна полипоза, при които в следствие се налага оперативно лечение са важен момент при снемане на анамнезата. Предходни черепно-мозъчни травми, неврохирургични интервенции, риноликворея, оперативни интервенции на околоносните кухини, особено случаите, в които следоперативно пациентите са били с едем

или хематом на очницата и лицето, лицевочелюстни операции, чужди тела и други подобни интервенции, травми и лечения могат да насочат оториноларинголога към потенциалните рискове от наличен дефект на основата на черепа или ламина папирацея, заличени анатомични ориентери, наличие на менинго(енцефало)целе, наличие на чужди тела и други.

До скоро се приемаше, че алергичната генеза е в основата на носната полипоза. Както бе споменато в посочената по-горе глава 5 „Етиопатогенеза“, последните проучвания по темата доказват, че процентът на пациентите с хроничен риносинуит с носна полипоза страдащи от алергия е статистически съпоставим с този при пациентите без алергия.

Въпреки това, съпътстващите алергии трябва да бъдат задълбочено разгледани и лекувани. Вниманието трябва да бъде особено заострено, при пациентите с алергия към домашен прах и сезонен алергичен ринит. Това състояние е неприятно, защото хората не могат да живеят в „стерилна“ обстановка, а както всички знаем микроскопичните акари са обитатели дори и на международната космическа станция [9].

Пациентите с анамнеза за медикаментозна свръхчувствителност, трябва да бъдат изследвани, защото предвид прогнозата и продължителният характер на хроничния риносинуит с носна полипоза през техния живот ще бъдат многократно подлагани на терапия с различни медикаменти. Оперативната интервенция при тях е съпроводена с поставяне на тампонада, периоперативна антибиотична профилактика, както и обезболяваща терапия. Тези наглед минимални подробности, сумарно във времето имат съществен ефект върху качеството на живота на страдащите от хроничен риносинуит с носна полипоза.



Фиг. 50 Снимка на т.нар. “skin prick test”.

Позицията на европейското ринологично дружество по отношение на хроничния риносинуит с носна полипоза е отново същата - за пореден път потвърди, че ролята на алергичната генеза в това заболяване продължава да бъде спорна. Поради тази причина не препоръчвам провеждането на рутинни тестове при тези пациентите без анамнестични данни за това [10].

Второстепенни симптоми, които допълват разгърнатата картина на хроничния риносинуит с носна полипоза, са фарингеален

дискомфорт, стичане на секрети от носоглъзката, нарушения на съня, затруднена функция на евстахиевата тръба и съответно тежест в ушите, сомнолентност и намалена работоспособност, болки в зъбите и други. Тези симптоми са изследвани в голяма популация пациенти [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20].

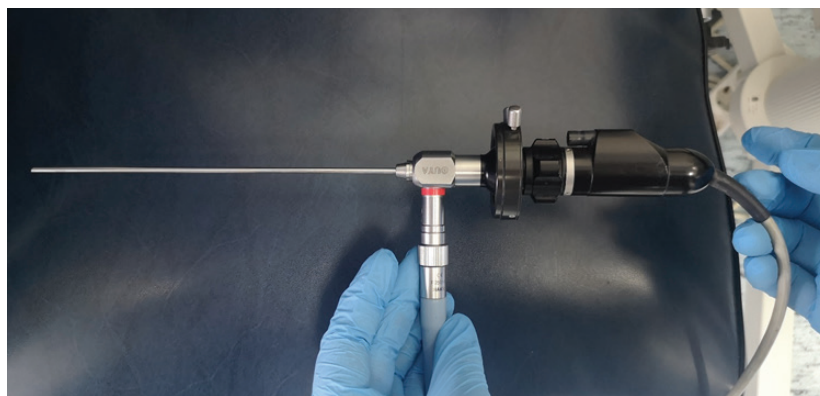
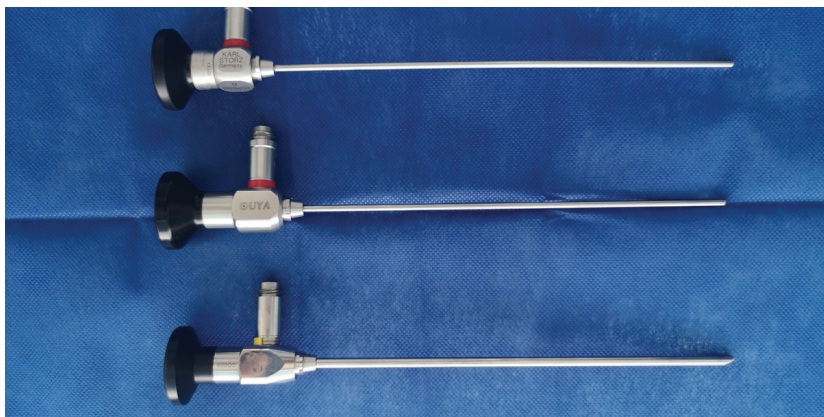
Обективизирането на хроничния риносинуит с носна полипоза при възрастни се доказва чрез оториноларингологичния преглед (носна ендоскопия) и/или чрез образна диагностика (за хроничния риносинуит с носна полипоза при възрастни „златният стандарт“ е КТ).

Физикален преглед.

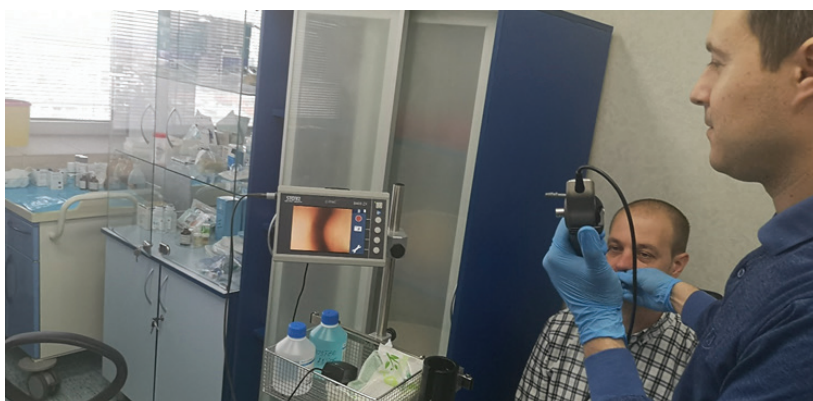
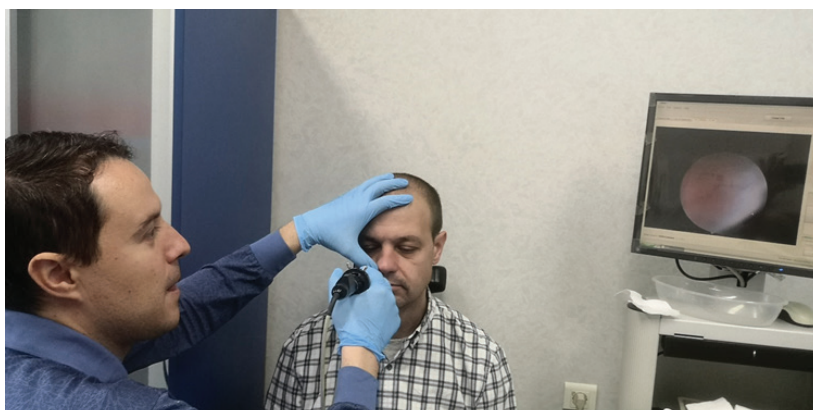
Предната риноскопия е най-достъпният метод за изследване на носа. Конструираният от Густав Килиан назален спекулум не е загубил своето значение и до днес. Авторът на монографията препоръчва предната риноскопия да бъде извършвана с микроскоп за по-прецизна диагностика.



Фиг. 51 Предна риноскопия под микроскоп. „Златният стандарт“ в диагностиката на хроничния риносинуит с носна полипоза е ендоскопията с ригиден (стандартно за диагностични цели се препоръчва 30 градуса) [21] и флексибилен ендоскоп, съответно с или без камера, която да позволява видеодокументиране.



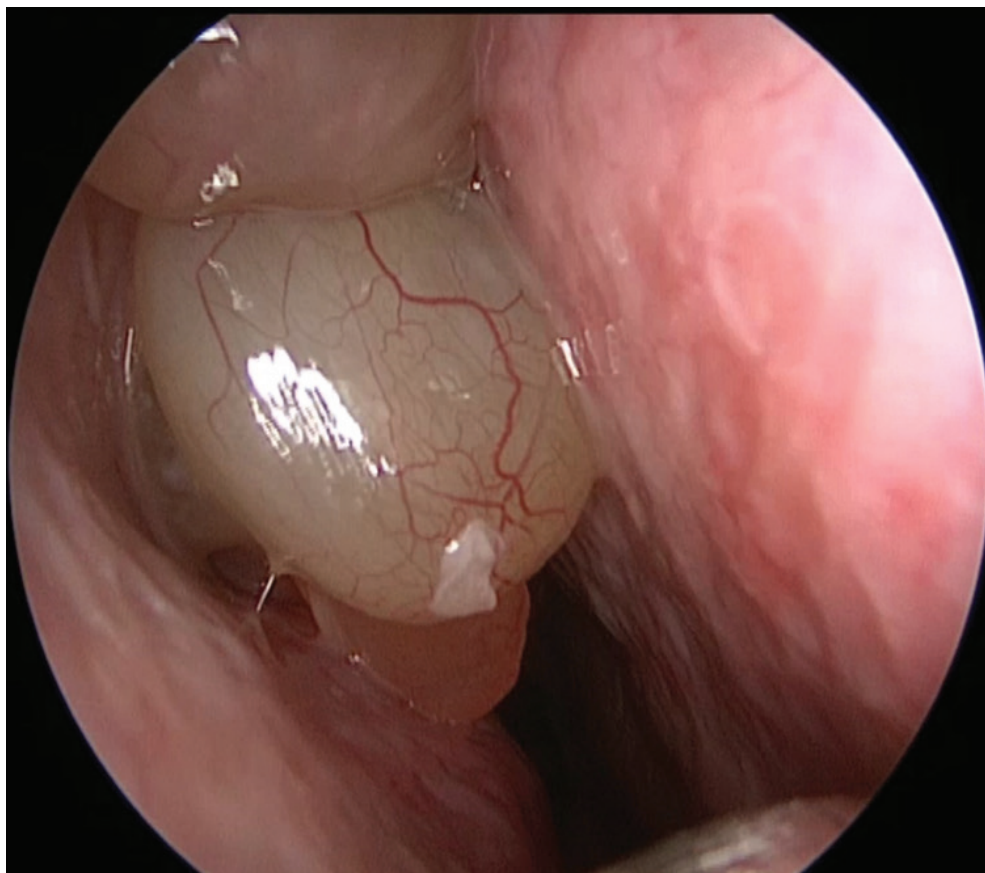
Фиг. 52, Фиг.53, Фиг. 54



Фиг. 55, Фиг. 56, Фиг. 57

Фиг. 52-57 представят различните видове ендоскопи (ригидни и флексибилни), съответно с или без камера и рутинната носна ендоскопия с тях.

Класическият образ на носните полипи е лесна диагноза, която в общият случай не представлява предизвикателство.



Фиг. 58 Класическият вид на носните полипи, изхождащи от етмоидалния лабиринт и пролабиращи в общия носов ход.

Има различни категоризации на носните полипи, в зависимост от симптоматиката, КТ образа (Lund-Mackay, Zinreich, Lund-Kennedy), ендоскопския образ (0 липса на полип, 4 полипът е в долния носов ход), на базата на параклинични изследвания (обонятелни тестове, според носната функция – риноманометрия, акустична ринометрия),

хистологични изследвания и други, които имат важно значение при провеждане на научни изследвания, анализи и изпитания на различни лечения. На базата на тях може интернационално да се съпоставят резултатите на различни центрове.

Информираността на пациентите и по-ранното диагностициране с последващо оперативно лечение на хроничния риносинуит с носна полипоа прави случаите на Woak's syndrome (дилатиране на носната пирамида от разрастване на доброкачествени полипи) все по-редки.

На фигурата по-долу е представена пациент с това състояние, която е с диагностицирана носна полипоза преди повече от 20 години, но през този период не е счел за необходимо да се оперира.



Фиг. 59

Ендоскопите могат да бъдат свързани с камера, която позволява документация на патологичния процес и по-доброто онагледяване на статуса.

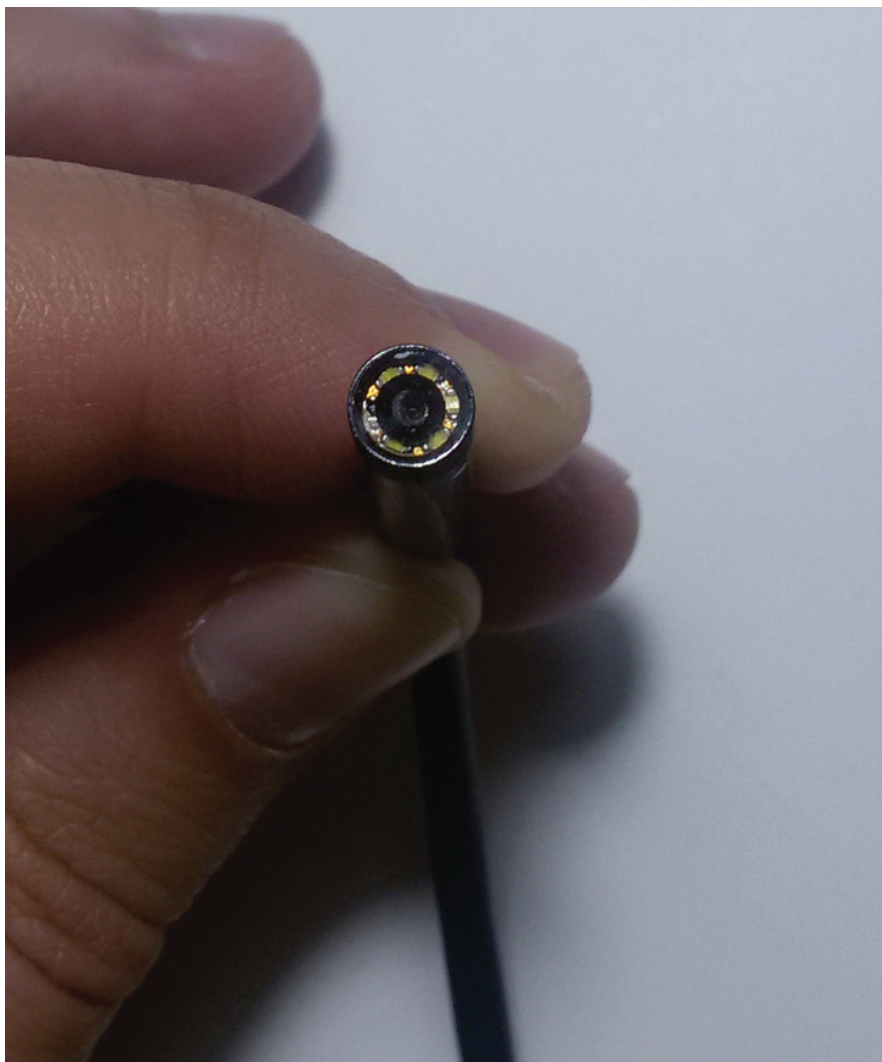
С развитието на технологиите се въведоха флексибилни ендоскопи, които са с технологията „chip on the tip”, т.е. сензорът на камерата не е на края на ендоскопа, а е в проксималния участък, спрямо наблюдавания обект.

Авторът на настоящата монография има разработен прототип на ригиден ендоскоп с тази технология, който бе представен на няколко международни форума и е публикуван [22], [23], [24].

„Chip on the tip” технологията в момента е в състояние да отговори на изискванията на най-малките ендоскопи. Това се потвърждава и от факта, че от няколко години флексибилните ендоскопи със сензор на проксималния край превъзхождат фиброоптичните.

Световна тенденция е флексибилната ендоскопия на много органи (bronхо-, гастроскопия) да се насочи именно към това техническо развитие. Според автора, както и много експерти в областта, това е бъдещето и на ригидната ендоскопия. Това твърдение предполага и кратко пояснение на някои от техническите характеристики на прототипа и неговите предимства.

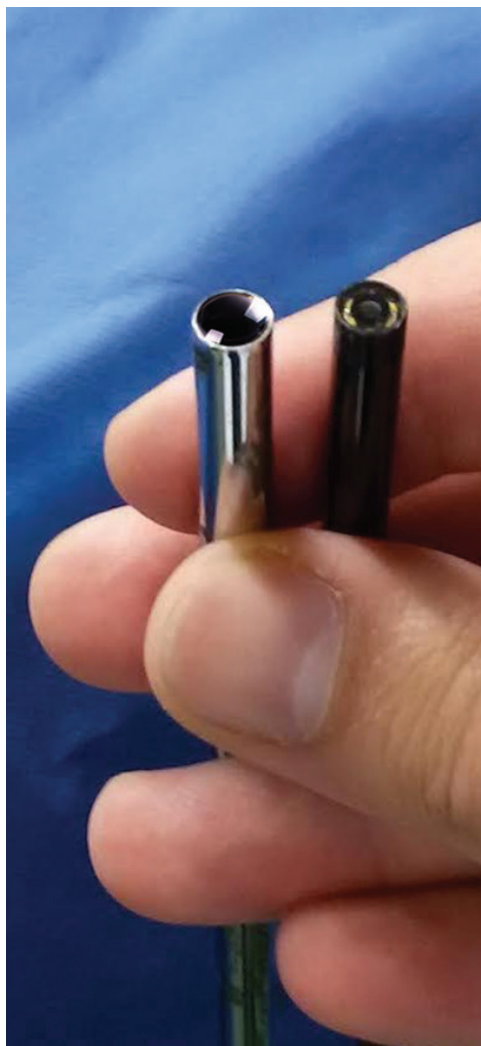
Прототипът на ригидния ендоскоп има следното устройство. Състои се от вътрешна и външна част.



Фиг. 60 Вътрешната част.

На върха на вътрешната част е разположен сензорът CMOS на камерата, лещите и 6 LED диода.

Външна част, състояща се от стоманена тръбна конструкция, завършваща с леща.



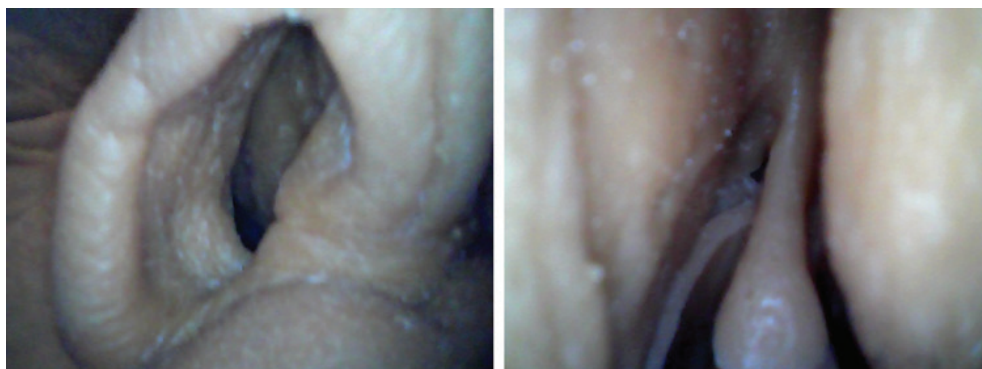
Фиг. 61
Двете части на прототипа



Фиг. 62 Сдвоен ригидният ендоскоп с технологията „chip on the tip“ се свързва с персонален компютър, където може да се визуализират наблюдаваните обекти и при необходимост да се запамятат.

Сдвоен ригидният ендоскоп с технологията „chip on the tip“ се свързва с персонален компютър, където може да се визуализират наблюдаваните обекти и при необходимост да се запамятат.

За вътрешната част е използван стандартен CMOS чип със следните параметри: 2 в 1 USB камера; Диаметър на лещата: 5,5 мм; Резолюция 640 * 480; Размер на сензора: 1/9 инча ; Честота на кадрите: 30 кадъра в секунда; Ъгъл на видимост: 66 градуса; Работна температура: 0 градуса до 60 градуса; Водоустойчиво ниво: IP67.



Фиг. 63 и Фиг. 64

Ендоскопът бе тестван на хуманоидни модели от изкуствени материали, за да се докаже реализируемостта му.

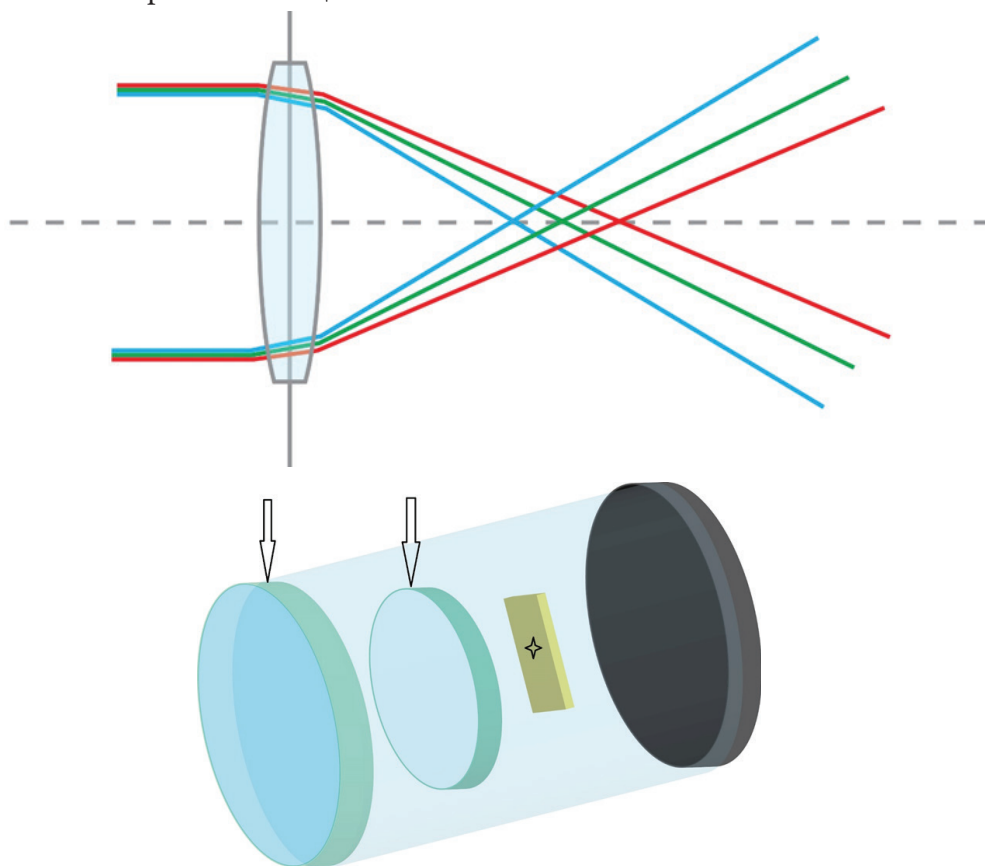
Проведох физически тестове (тегло, светлина, температура, качество на картината) и ги сравних с най-добрите продавани на пазара конвенционални ендоскопи с прикачена камера.

Предимствата на ригидния ендоскоп, създаден от автора са на качествено по-високо ниво, спрямо използваната до сега технология.

Първото предимство е по отношение на т.нар. хроматична аберация (на фигурата е представено схематично цветовата промяна, наблюдавана при преминаването на светлината през леща). През колкото повече лещи преминава светлината, толкова по-голяма е промяната в дължината на вълната. Технологията „chip on the tip” позволява да се използват само 2-3 лещи, а в до сега използваната технология с т.нар. „rod” лещи има по-голям процент на промяна дължината на вълната.

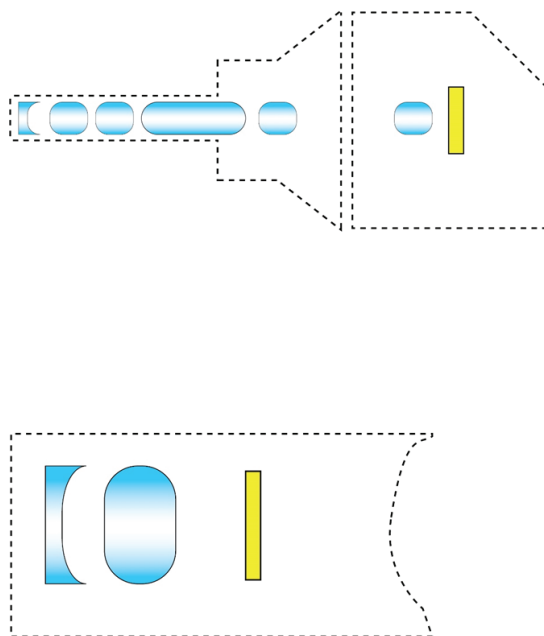
На фиг. 64 е представена схематично хроматичната аберация.

Хроматичната аберация се дължи на различната степен на пречупване на оптичното стъкло за различните дължини на вълната от видимия спектър. Така например показателят на пречупване за сините лъчи е по-голям от този за червените, затова техният фокус е по-близо до главната плоскост на обектива, отколкото при червените, или с други думи съществува не един фокус, а съвкупност от фокусни разстояния за лъчите от различните цветове.



Фиг. 65 Схематичното устройство на върха на ригидния ендоскоп с „chip on the tip” технологията. Лещите са означени със стрелки. Използваният CMOS чип е обозначен със звезда.

Хроматичната aberация е сведена до минимум. За съпоставка при конвенционалния ендоскоп с прикачена камера на окуляра, броят на лещите са най-малко 6 в зависимост от производителя.



Фиг. 66 Схематични устройства на конвенционалния ригиден ендоскоп с прикачена камера и устройство на ригидния ендоскоп с „chip on the tip“ технология (под него). В жълто е представен чипът (CCD/CMOS), а със синьо са обозначени лещите. По-продълговатите са т.нар. „rod lenses“, които се използват за направата на конвенционалния ендоскоп. Те са залегнали в патента на Hopkins, който Carl Storz купува и започва производството на съвременния ригиден ендоскоп, който познаваме и днес.

	Prototype	Best sellers (average)
Weight	20 gr	< 280 gr
Heat*	60 C*	44,3 C; 65,8 C and 91,4 C**
Size	No device attached to the endoscope	39x49x114 mm
Picture (Pixel Output Signal H x V)	640 x 480	1920 x 1080
Cost	< 100\$	> 10 000\$

На таблицата са систематизирани основните параметри на конвенционалния ендоскоп с прикачена камера и прототипът на ригиден ендоскоп с “chip on the tip” технология.

За момента проектът е във фаза прототип. По покана на водещи фирми в областта същият бе дискутиран на работни срещи с водещите инженери, в това число и Storz. Прототипът бе представен и на годишната среща на немското дружество по оториноларингология [22].

Колеги от цял свят показват интерес към ригидния ендоскоп с „chip on the tip” технология за ринохирургия и диагностика. Времето ще покаже дали ще намери реализация.

През последните години бе пуснат на пазара и 3D ендоскоп за употреба в ринологията. Имах привилегията да се запозная с функциите му по време на представянето му в Германия. Впечатляваща е визуализацията на анатомични структури, за които доскоро хирургът трябваше да има пространствена ориентация от 2D картина [25].

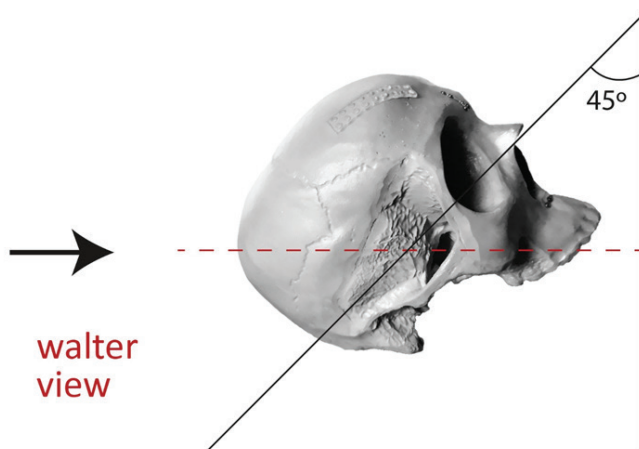
През есента на 2016 година по покана на проф А. Лойних в Мюнхен, наблюдавах лично употребата на 3D ендоскопа в рутинната FESS хирургия. Несъмнено е предимството при изобразяването на анатомични структури, които трудно можем да си представим с 2D ендоскопите. Въпреки това, моето лично мнение и това на колегите ми бе, че все още употребата му е ограничена поради главоболието и напрежението на очите, което операторът получава при по-дългата му експлоатация.

Образни изследвания.

Рентгенографията е изследване с над 100 годишна история. Първият Нобелов лауреат по физика е Вилхем Рънтген, работещ по това време в малкия град Вюрцбург на реката Майн. Въпреки, че все още много колеги насочват пациентите за това изследване, то е морално остаряло и е с ориентировъчен характер най-вече за фронталните и максиларни синуси. Нещо повече, ако се налага оперативно лечение, рентгенографията не може да даде нужната информация за особеностите на черепа и обемът на патологичния процес [26].

Рентгенографията на околоносните кухини бива в следните проекции:

- По Walter, наричан още оципито-ментална проекция или „нос-брада“. Той е най-често използваният. При него най-добре се визуализират максиларните и фронталните синуси, както и други анатомични структури на черепа. Въведен е 1914 година. При отворена уста, както е представено на фигурата се вижда и сфеноидалния синус.

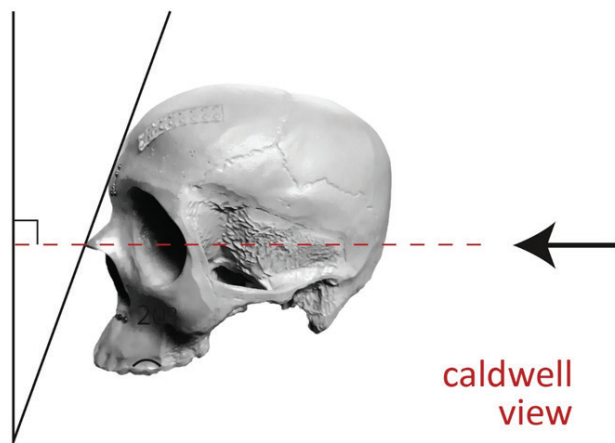


Фиг. 67



Фиг. 68 Схематична проекция по Walter и съответстващият ренгенов образ.

- Проекция по Caldwell (1903г.);



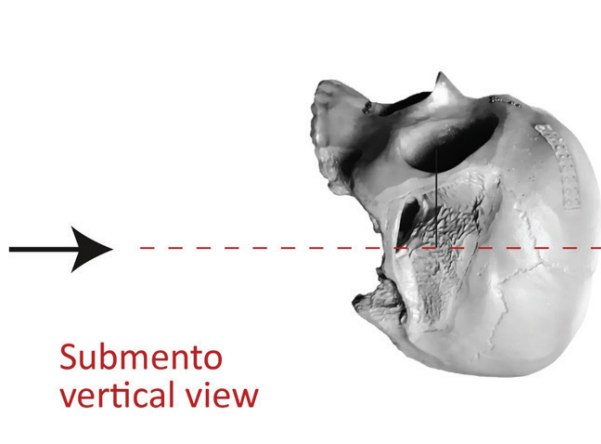
Фиг. 69

- Латерална проекция, имаща значение повече за диагностиката на фрактурите на носните кости;



Фиг. 70

- Субментално-вертикална проекция. Не се практикува след въвеждане на КТ и МРТ. При нея се изобразяват сфеноидалния, задния етмоидален лабиринт и максиларните синуси в реда, в които са изброени.



Фиг. 71

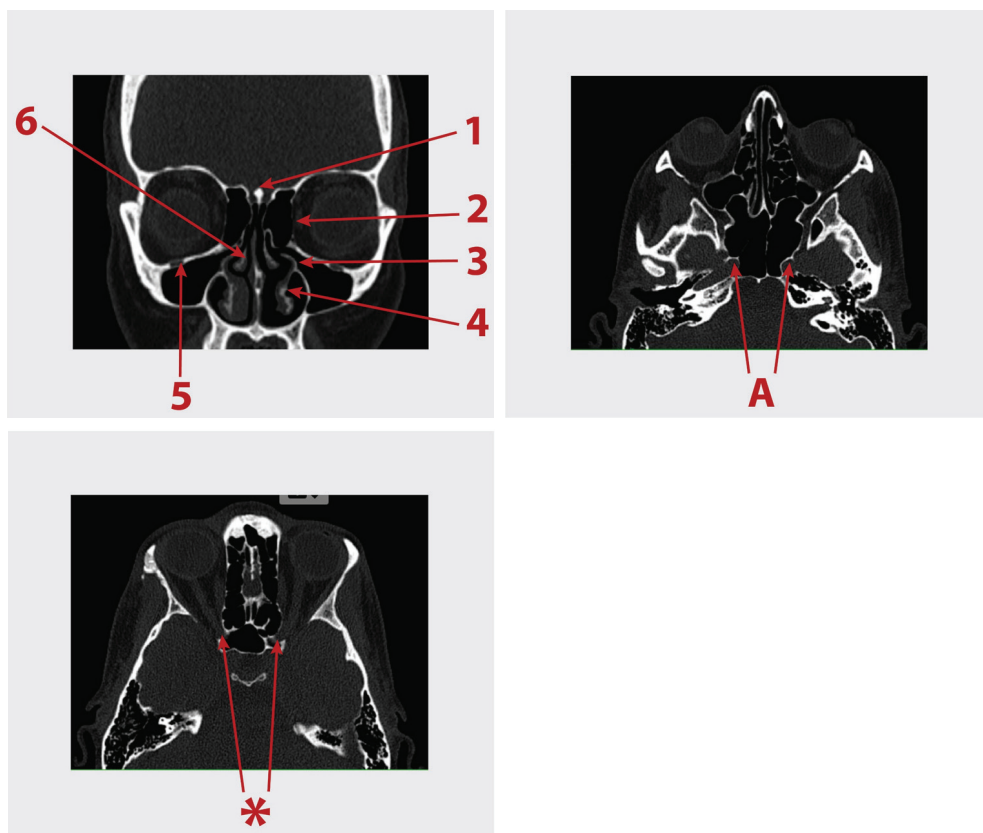
С развитието на техниката и въвеждането на компютрите, образните изследвания дават все по-точна информация за анатомичните особености и патологичния процес.

През 1972 година британският инженер Годфри Хоунсфийлд и роденият в Южна Африка, Алан Кормак за първи път конструират компютърния томограф. Интересно е да се спомене, че до 1976 година компютърната томография е обхващала само главата.

Компютърната томография (КТ) се е наложила като „златен стандарт“ както за диагностиката, така и за интраоперативното ориентиране на хирурга. С въвежда на навигацията в ринохирургията, операторът може в реално време да визуализира навигирания инструмент. Това води до

увеличаване на радикалността и едновременно с това и прецизността на интервенцията.

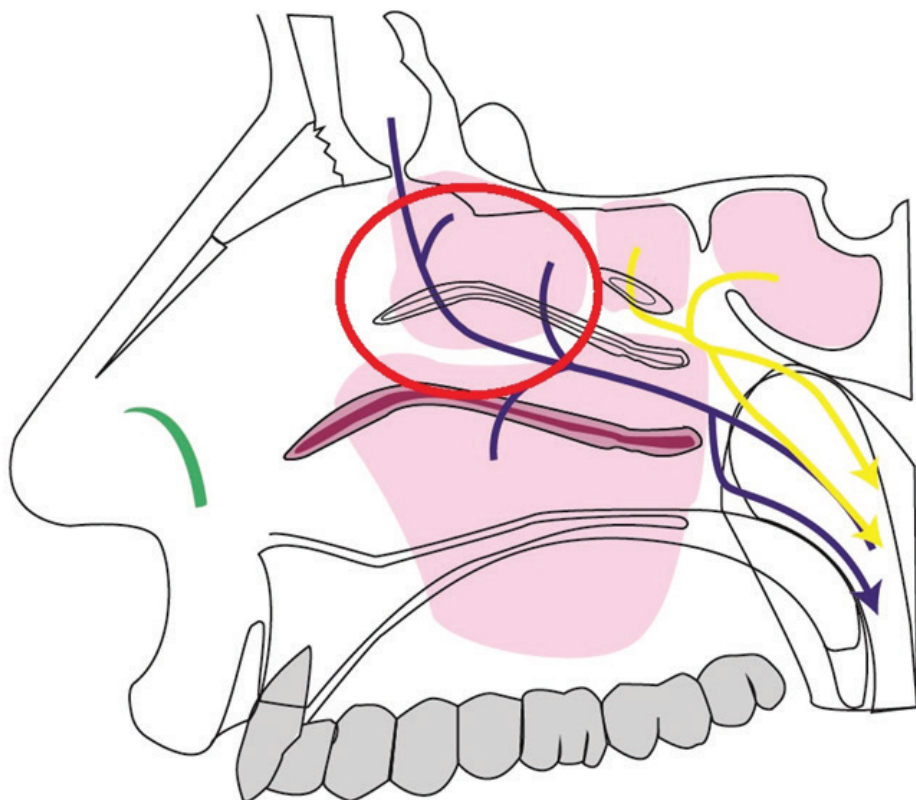
Чрез компютърната томография се визуализират костни ориентери, които спомагат за избягването на интракраниални и орбитални усложнения, а също така се обективизира обемът и тежестта на заболяването.



На фиг. 72, 73 и 74 са представени някои анатомични ориентери при нормален КТ образ на околоносни кухини: 1. *Crista galli*; 2. *M. rectus medialis*; 3. *Processus uncinatus*;

4. *Concha nasalis inferior*; 5. *N. infraorbitalis*; 6. *Concha nasalis media*; A – *a. carotis*; * - *n. opticus*.

Образната диагностика на хроничния риносинуит с носна полипоза се базира на прецизното познаване на анатомията на латералната страна на носната кухина. Важна част от нея е т.нар. „остеомеатален комплекс“. Това е анатомичен термин, въведен от Н. Naumann на топографския участък, в който фронталният, максиларният и предните етмоидални клетки се дренират.



Фиг. 75 ервената елипса схематично представя периметърът, който обхваща остеомеаталния комплекс.

Щателна диагностика на основата на черепа е ключов елемент при предоперативното планиране.

Може да се каже, че две са образните изследвания, които в най-голяма степен спомагат обективизирането на диагнозата „хроничен риносинусит с носна полипоза“ – КТ на околоносни кухини и МРТ (като второто има своето място само при определени случаи).

КТ на околоносни кухини е изследването, което може да обективизира патологичния процес на пациента в целия му обем при случаите, когато носните кухини са изпълнени изцяло [27] или в случаите, когато носната ендоскопия не показва полипозно променена лигавица, но пациентът е с полипозно променена лигавица, ограничаваща се в самите синуси. КТ е методът на избор при изследването на костните структури на черепа (в това число и ламели на етмоидалния лабиринт), които са изключително важни за преценката на естествения дренаж на околоносните кухини и предоперативното планиране на интервенцията. Поради тази причина се приема за „златен стандарт“ в образната диагностика на хроничния риносинусит с носна полипоза при възрастни.

„Loco minoris” въобще на основата на черепа е fossa olfactoria. Хърватският лекар Предраг Керос през 1962 година съставя класификацията, описваща дълбочината на fossa olfactoria.

Fovea ethmoidalis на челната кост покрива етмоидалният лабиринт отгоре и го отделя от предната черепна ямка.

Изключително тънката lamina cribrosa на етмоидалния лабиринт се свързва латерално чрез вертикална латерална ламела, която от своя страна се свързва с fovea ethmoidalis.

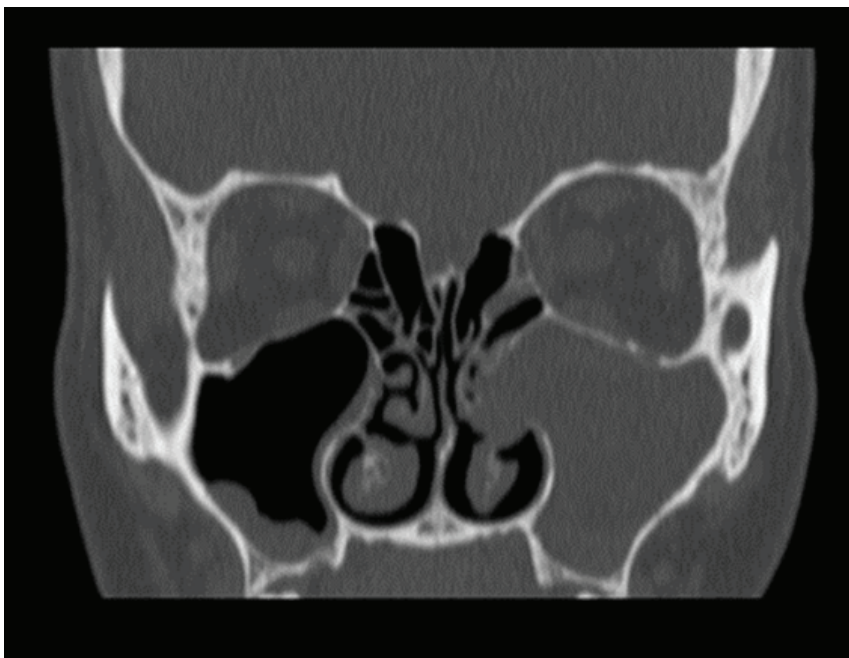
При възрастни recessus olfactorius е инвагинация с различна дълбочина. Съдържа обонятелни нерви и малка артерия.

Дълбочината на fossa olfactoria се определя от височината на латералната ламела.

Класификацията по Керос е следната:

- Тип 1 – дълбочина от 1 до 3 мм (26,3% от населението);
- Тип 2 – дълбочина от 4 до 7 мм (73,3% от населението);
- Тип 3 – дълбочина от 8 до 16 мм (0,5% от населението).

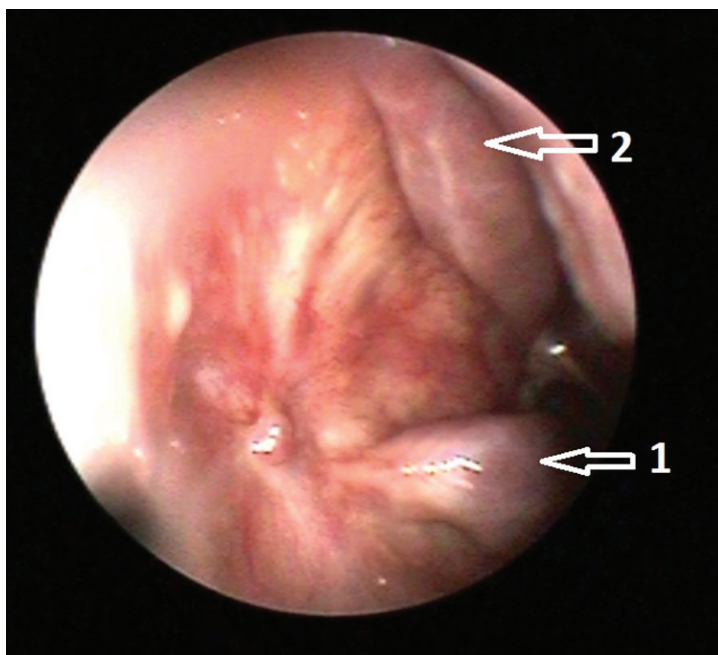
При пациенти с Керос Тип 3 изключително тънките костни ламели на етмоидалния лабиринт, изграждащи основата на предна черепна ямка, са изложение на висок риск от травма, ерозии от патологичен процес, спонтанна риноликворея при бенигна интракраниална хипертензия, или оперативни интервенции в тази област [28], [29], [30].



Фиг. 76

Разсъждавал съм върху тези последствия, още преди да започна да пиша тази монография. По-точно, върху феномена, че при „изкюретирането“ на лигавицата на максиларния синус в последствие се развива съединителна тъкан, която напълно облитерира синуса. Въпреки, че авторът се дистанцира от безсмисленото (в случаите на одонтогенен синуит – най-вече от орални или лицево-челюстни хирурзи и в случаите на киста или полипозно променена лигавица) провеждане на оперативната интервенция Caldwell-Luc, в конкретния случай тя има предимство, защото практически максиларен синус не съществува.

Подобна е картината при медиална максилектомия. В практиката си имам пациентка, при която успях да премахна туморния процес и отново се наблюдава пълното облитериране на максиларния синус след „изкюретиране“ на епитела на максиларния синус



Фиг. 77 Стрелка 1 указва остатък от задния полюс на долната носна конха, а съответно 2 е средната. Максиларният синус е изцяло облитериран от съединителна тъкан.



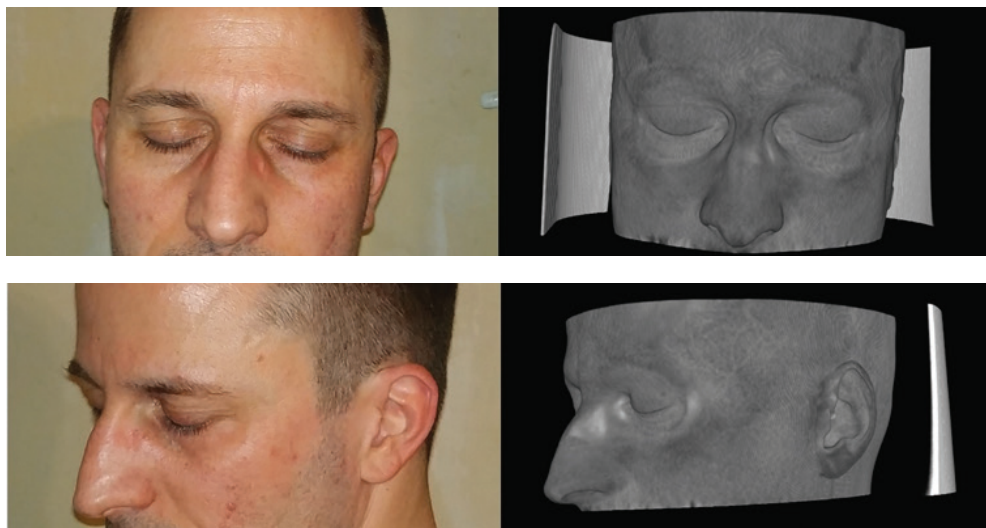
Фиг. 78 КТ на пациент с хроничен риносинусит с носна полипоза. На същия е извършена операция Caldwell - Luc вдясно. В този случай пациентът може и да профитира, защото практически не може да се развие полипоза в десния максиларен синус.

В диференциално-диагностичен план трябва винаги да се мисли и за случаите с недоразвиване на околоносните кухини



Фиг. 79, 80, 81 са случаи на хипопластичен максиларен (КТ) и хипоплазия на ляв и агенезия на десен фронтален синус (рентгенография).

В заключение на темата за диагностичните възможности на компютърната томография бих искал да направя съпоставка на човешкия образ при реконструкция, обхващаща и меките тъкани, с обикновена снимка.

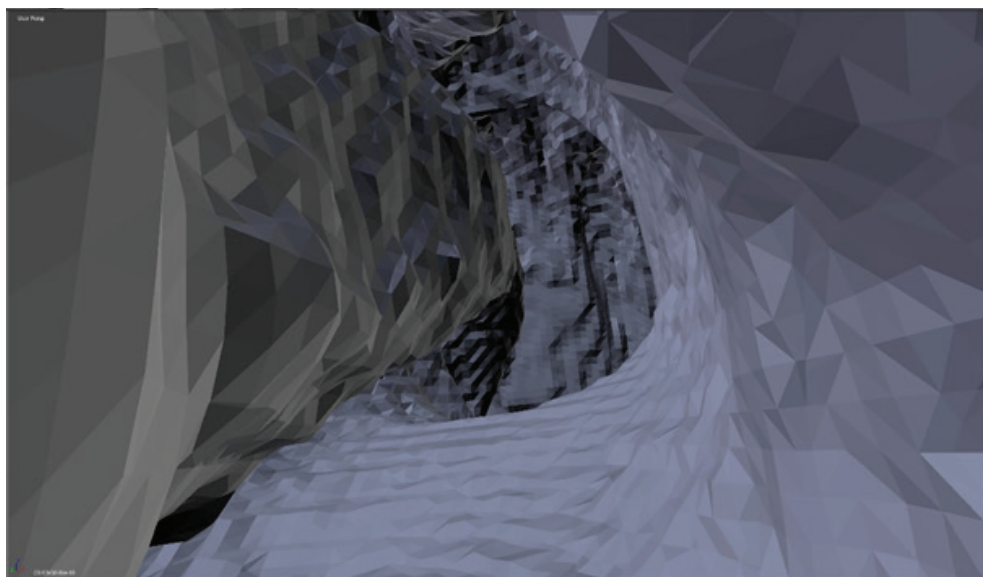
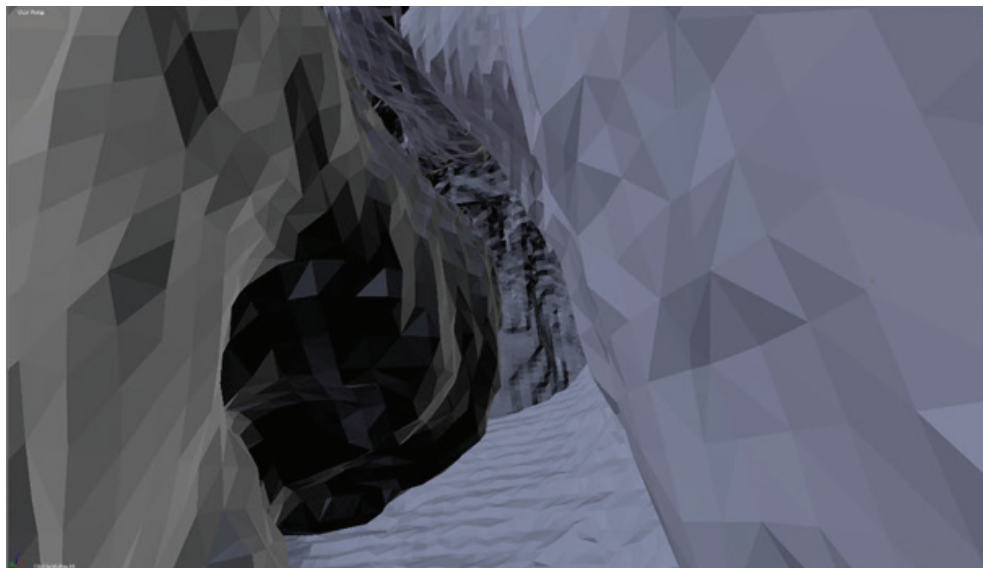


Фиг. 82 и 83

Това са конвенционалните образи, които получаваме при рутинното изследване без контраст.

Възможностите на тази диагностика в момента са повече от колкото оториноларингологът реално използва.

Ако се направи 3D реконструкция на носните ходове с очила за виртуална реалност може да се направи виртуален тур и предоперативният план да бъде извършен с много голяма прецизност.



Фиг. 84 и фиг. 85 представят „виртуална ендоскопия“ на долен носов ход (десен).
На фиг. 83 е представен предният полюс на долната носна конха (вляво) и септума (вдясно), а на фиг. 84 - задният полюс с хоаната.

МРТ (магнитно-резонансна томография).

Разработеният през 80-те години на миналия век магнитно-резонансен томограф намира широко приложение в медицината.

При промяната на магнитното поле определени атомни ядра са в състояние да абсорбират и емитират радио-честотна енергия. В човешкото тяло водородните атоми в молекулите на водата и мастната тъкан. Емитираната от тях радио-честотна енергия се регистрира от антена в близост до изследвания обект.

Широко се използва както поради незаменимата информация за патологичния процес, така и заради липсата на йонизиращи лъчения спрямо КТ и конвенционалната рентгенография.

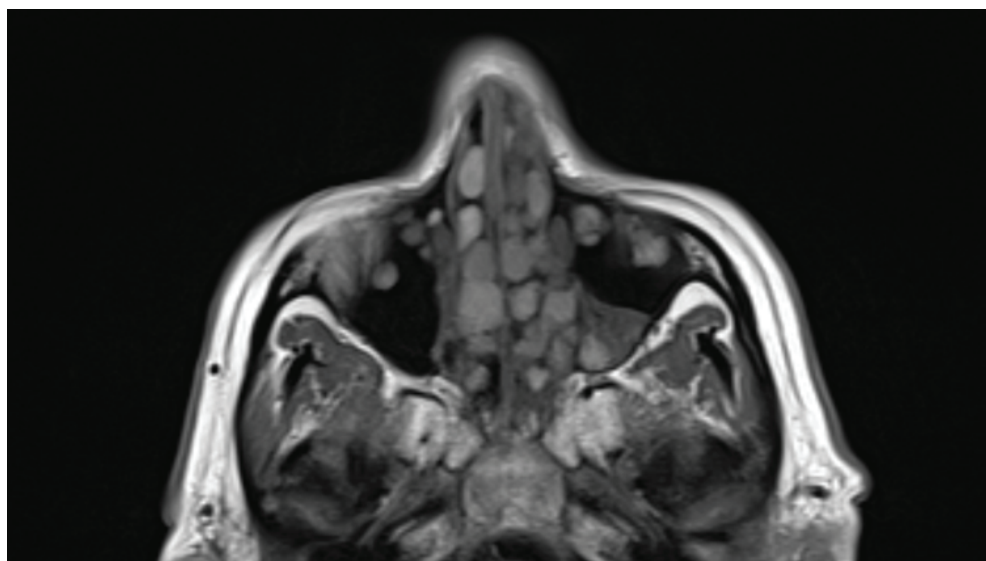
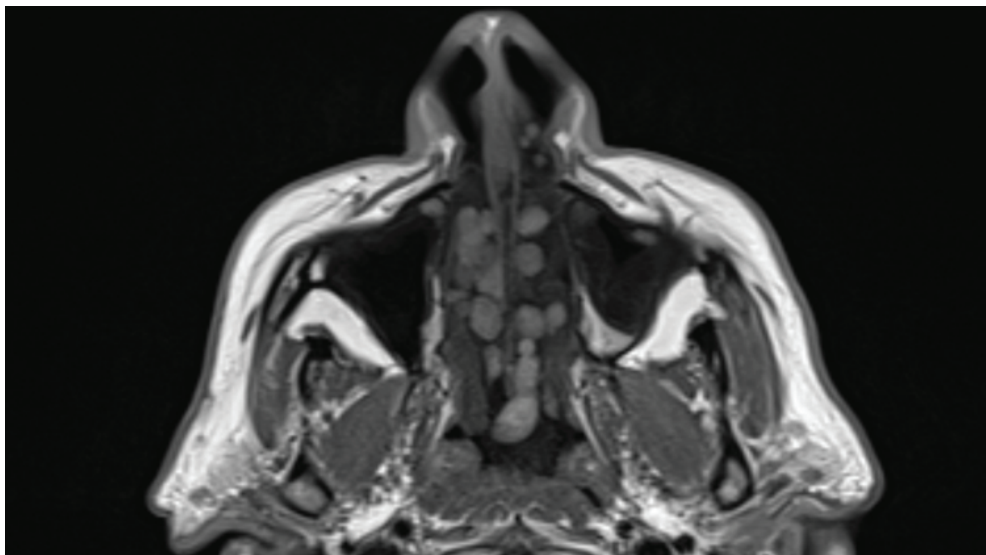
Поради тази причина се използва по-често при деца, при пациенти, на които им се налага често проследяване на даден процес.

Недостатъците са, че изследването е по-времеемко, шумно, проблеми при пациенти с признаци на клаустрофобия, както и опасността от влиянието на магнитното поле върху тези с метални импланти.

Най-важното предимство на МРТ (с или без контраст) спрямо КТ е, че представя много по-детайлно меките тъкани.

Конкретно при пациентите с хроничен риносинусит с носна полипоза е от изключително значение когато възпалителният процес засяга анатомични структури извън околоносните кухини, като ендокраниум, очница, каротидна артерия, очен нерв и други.

Поради факта, че МРТ не може да изобрази контраста между кортикалната кост и въздуха, защото и двата образа са слабосигнални, а именно това е най-важният ориентир на ринохирурга, както вече беше споменато, КТ е образният метод на избор при пълнолетните пациенти с хроничен риносинусит с носна полипоза. МРТ в допълнение може да даде важна информация за самия процес и евентуалното му разпространение.



На фиг. 86 и фиг. 87 е представен характерният сагитален образ T2 на хроничния риносинуит с носна полипоза. Прави впечатление възможността за „проследяване“ на отделния полип. Това е от изключително значение, когато в диференциално диагностичен план се мисли за менинго(енцефало)целе и други. Разбира се костните структури и съответстващите им дренажни пътища на мукуса не могат да се представят..

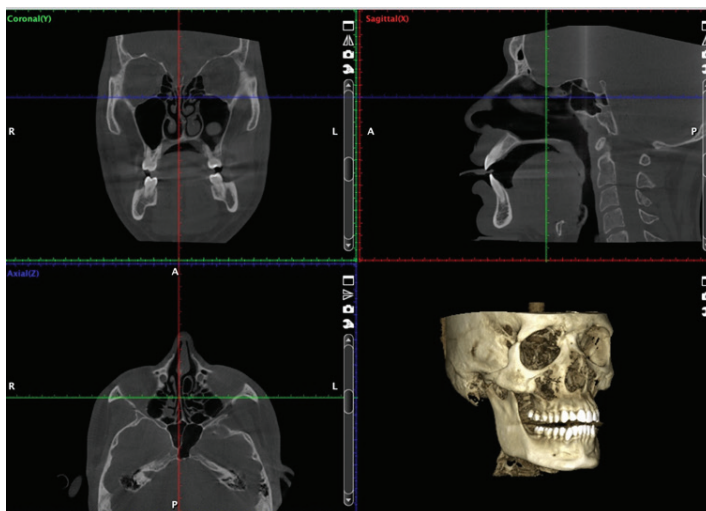
Digital volume tomography (DVT) също известна като Cone Beam Computed Tomography (CBCT) – е образна техника, базираща се на рентгенова компютърна томография, като лъчите са дивергентни, формиращи конус [31].

Този сравнително нов метод е широко застъпен в медицинските и дентални специалности, при които се изисква диагностика на костната тъкан.

По време на образното изследване, СВСТ се върти около сканирания обект, правейки до 600 различни изображения.

Събраните данни се обработват от софтуера, който ги реконструира.

СВСТ е много сходен с традиционната (fan beam) КТ. Важните разлики са реконструкцията и дозовото натоварване (по-малко в сравнение с КТ. Поради тези предимства в последните години СВСТ е описан като „златен стандарт“ за изобразяване на устната и лицево-челюстната област [32].



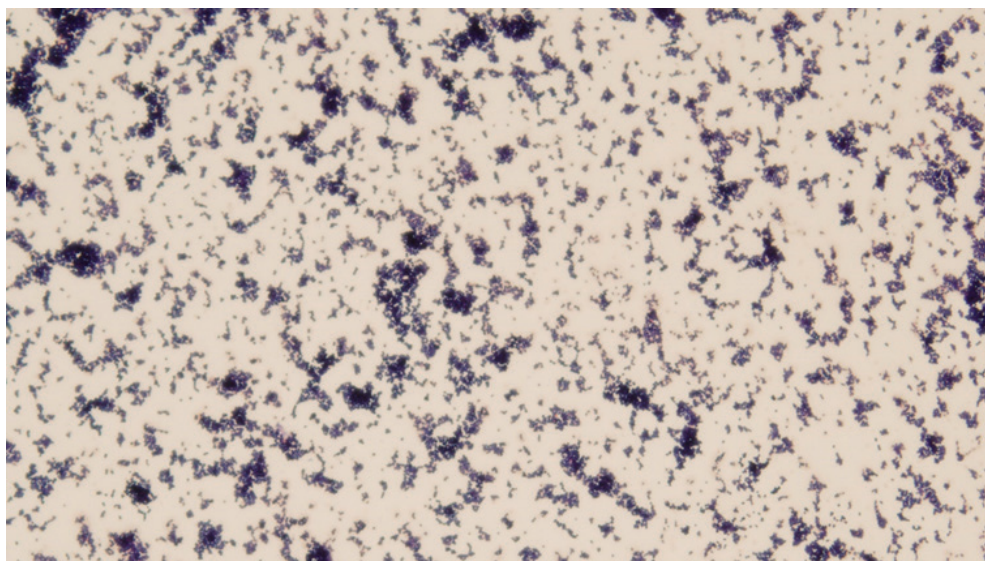
На фиг. 88 е представен образът, получен от DVT (Cone beam) в различните равнини + 3D. Видно е, че качеството е сравнимо с това на конвенционалното КТ изследване.

Мнението на автора е, че DVT (Cone beam) ще измести във времето КТ изследването в диагностиката на хроничния риносинусит с носна полипоза, поради по-малкото дозово натоварване и високата информативност (сравнима с конвенционалната КТ).

Микробиологично изследване.

В частта „Етиопатогенеза“ подробно бе разгледан въпросът за микробиома на носа и околоносните кухини. Неизяснената генеза на хроничния риносинусит с носна полипоза и най-вече тяхното формиране е подтиквало през годините десетки колеги да търсят първопричината в биофилм, който стимулира назалната мукоза към формиране на полипи, суперантигени, гъбична флора и други.

В процеса на проучването си обърнах особено внимание на този проблем. При контролна група от 30 пациенти се вземаше материал за микробиологично изследване. При 10 от тях преобладаващата флора бе *s. aureus* и *s. epidermidis*. Първият е набеляждан, чрез суперантигена си, за един от причинителите на полипозата. Разбира се, конвенционалното микробиологично изследване не може да установи наличие на суперантиген. Както бе споменато голям процент от учените по цял свят насочват своите усилия именно към намирането на причинител, патогенността или метаболизма на който да играе ключова роля във формирането на носните полипи. Теорията, че има причинител, обаче не може да обясни факта, че близките, които живеят с пациент с диагностициран хроничен риносинусит с носна полипоза, не развиват това заболяване, въпреки колонизацията и на техните горни дихателни пътища със същите щамове.



Фиг. 89 и фиг. 90 представят посевка на петри и съответстващият образ по Грам на *S. aureus*.

Полипозно променената лигавица е епител, който е загубил нормалната си функция и по който могат да се развиват различни микроорганизми, дори нетипични за този участък от човешкото тяло.

Микробиологичното изследване има значение за определяне подлежащата флора на носа, евентуалното антибиотично лечение (при пациентите с хроничен риносинуит с носна полипоза то е често), както и за периперативната антибиотична профилактика.

Според някои автори няма сериозна клинична стойност, дори при предписване на антибиотично лечение в случаите на екзацербация на хроничния риносинуит с носна полипоза [33].

С научна цел се използват PCR тестове за доказване на микроорганизмите в състава на биома на носа и околоносните кухини, както и различни имунофлуоресцентни техники за визуализация на вътреклетъчни микроорганизми.

Тестове за обективизация на назалната функция.

Обективната оценка на носното дишане се извърши посредством акустична ринометрия и риноманометрия.

В клиниката по ушни, носни и гърлени заболявания към ВМА – София стандартно се използва апарат RhinoMetrics SRE 2000. С него се извършва неинвазивен и бърз метод за измерване на напречния размер и обем на носната кухина.

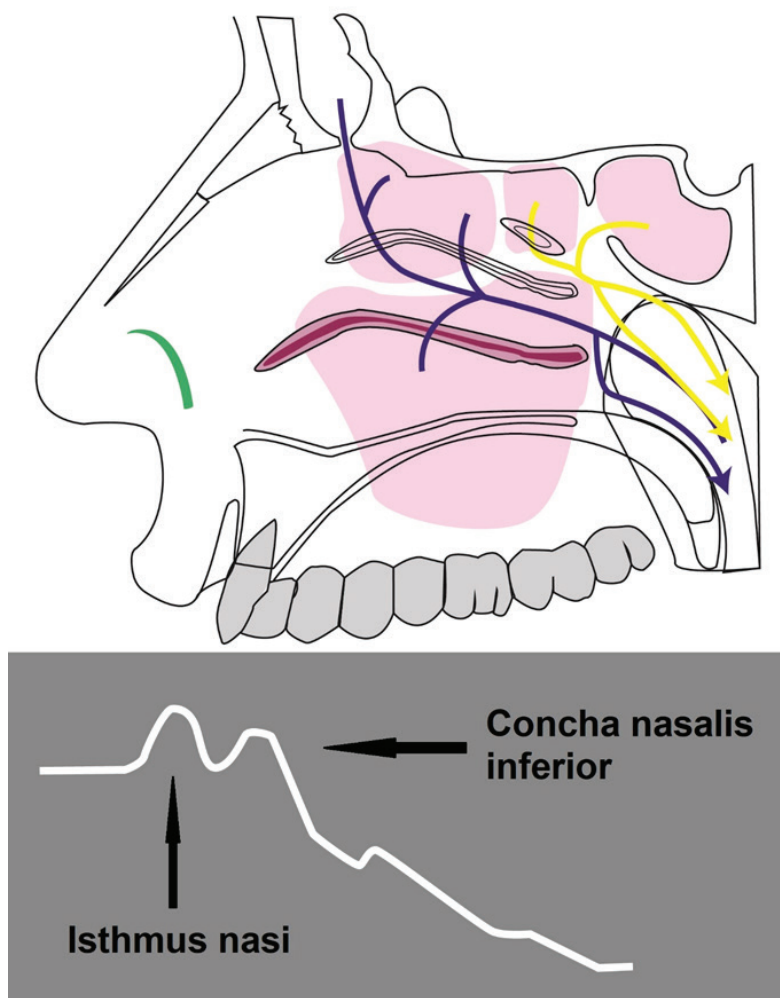


Фиг. 91 Акустичен ринометър *RhinoMetrics SRE 2000*

Акустичната ринометрия за първи път е представена 1989 г. от Hilberg, Jackson и Pedersen. През 2000 година е стандартизирана и одобрена от IRS.

Този метод позволява да се измери напречния разрез и обема на носната кухина. Акустичната ринометрия графично се изобразява като крива, която представя напречния размер на носната кухина в дълбочина. Така получаваме информация за проходимостта на носната кухина и наличието на обструкции. При провеждането на теста преди и след деконгестия можем да разграничим мукозна (дължаща се на хипертрофия на долните носни кохни) от скелетна обструкция.

Механизмът на метода се състои в подаване на клик чрез носния накрайник. Отразеният сигнал се записва в диапазона между 0,1 и 10 kHz. Тестът се извършва в седнало положение, а пациентката/пациентът задържа дъха си.



Фиг. 92 Схематична корелация анатомия/ринометрия

I – зъбецът отговаря на най-тесната част на носната кухина – носната клапа (I – isthmus nasi).

C – зъбецът отговаря на предния полюс на долната носна конха (concha nasalis).

Обективната оценка от акустичната ринометрия може да разграничи септална патология от патологията на долните носни раковини, както и обструкция от хроничен риносинусит с носна полипоза, като последната обструкция не се променя от апликацията на деконгестант.

Другото широко изследване за обективизиране на назалното дишане е риноманометрията. Това е метод за определяне съпротивлението на вдишвания през носа въздух чрез сонда в едната ноздра и плътна маска, обхващаща цялото лице. По време на изследването може да се установи от коя страна пациентът има повишено съпротивление.

Изследване на обонянието

Има много тестове за изследване на обонянието. В международен план два са най-широко разпространените тестове. Първият е (UPSIT) University of Pennsylvania Smell Identification Test. Той е прилаган на над 500 000 пациенти. Счита се за златен стандарт на тестовете за идентификация на мирисмата. Неговата надеждност е ($r = .94$) [34].

Търговското наименование на втория е Snap and Sniff®. Този съвременен тест позволява бързо и надеждно определяне на праговите концентрации на мирисните молекули за постигане на усещане за даденото съединение [35].

Вземане на директни проби от носа

Това са група от изследвания, които имат за цел вземане на директна проба от носа (мукус, мукоза, тъкан) за определяне наличието и вида на клетки на възпалението. В световен план това не са рутинни изследвания. Имат за цел определяне на възпалителни и други биологични маркери, с което да се направи евентуално ендотипизиране на заболяването.

Определяне нивата на издишвания NO

Измерването на азотен окис в издишания въздух се препоръчва като неинвазивен, лесен и добре толериран тест, съответстващ на локалното възпаление при пациенти с астма.

По отношение заболяванията на носа определянето нивото на

издишван NO не е част от набора изследвания, препоръчителни при рутинния преглед. Пациентите с цилиарна дискенезия и кистична фиброза имат екстремно ниски нива на NO, което може да се превърне във важен диагностичен тест [36], [37].

В основни линии това са рутинните диагностични методи, използвани в ежедневноата дейност на оториноларинголога за обективизиране на хроничния риносинусит с носна полипоза при възрастни, както и за определяне на неговата тежест.

Едноотнай-развиващитесенаправлениявринологиятаедиагностиката и последващото комбинирано (оперативно и медикаментозно) лечение на хроничния риносинусит с носна полипоза. Според някои автори, провеждали ендоскопски оглед и дисекция на околоносните кухини (резултатите са поместени и в частта „Епидемиология“) по време на аутопсия на пациенти, починали без данни за хроничен риносинусит, установяват, че процентът на възрастните пациенти с полипозо променена мукоза е 32% [38].

Тези резултати подсказват, че има скрит процент на заболяемост от хроничен риносинусит с носна полипоза при възрастните в здравето население.

Скрининговите методи за момента също са с ниска сензитивност, недостатъчни за реалната преценка на общата заболяемост.

Всичко това подсказва, че диагностичните методи за доказване на хроничния риносинусит с носна полипоза ще продължат своето развитие.

Библиография

1. Миланов. И. Болка, Медицина и физкултура 2016, 17-20.
2. Current Clinical Practice Headache and Chronic Pain Syndromes: The Case-Based Guide to Targeted Assessment and Treatment 1 ed.; Dawn A. Marcus.
3. Clifton NJ, Jones NS. Prevalence of facial pain in 108 consecutive patients with paranasal mucopurulent discharge at endoscopy. J Laryngol Otol. 2007 Apr; 121(4):345-8.
4. Jones NS, Cooney TR. Facial pain and sinonasal surgery. Rhinology. 2003 Dec;41(4):193-200.
5. Tarabichi M. Characteristics of sinusrelated pain. Otolaryngology-head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2000 Jun;122(6):842-7.
6. Khan OA, Majumdar S, Jones NS. Facial pain following sinonasal surgery or facial trauma. Clin Otolaryngol Allied Sci 2002; 27(3):171-174.
7. Mudgil SP, Wise SW, Hopper KD, Kasales CJ, Mauger D, Fornadley JA. Correlation between presumed sinusitis-induced pain and paranasal sinus computed tomographic findings. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;88(2):223-226.
8. Jones NS. CT of the paranasal sinuses: a review of the correlation with clinical, surgical, and histopathological findings. Clin Otolaryngol 2002;27:11-17.
9. Safety Design for Space Systems; Gary E. Musgrave Ph.D, Axel Larsen, Tommaso Sgobba; Butterworth-Heinemann, 2009; ISBN: 0080559220, 9780080559223.
10. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020

Rhinology. 2020 Suppl. 29: 1-464.

11. Damm M, Quante G, Jungehuelsing M, Stennert E. Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2002 Feb;112(2):310-5.

12. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, Cruz AA, Lockey RJ, et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009 Sep;124(3):428-33.

13. Serrano E, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Klossek JM, Chanal I, et al. Nasal polyposis in France: Impact on sleep and quality of life. *Journal of Laryngology & Otology*. 2005;119(7):543-9.

14. Ling FT, Kountakis SE. Important clinical symptoms in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2007 Jun;117(6):1090-3.

15. West B, Jones NS. Endoscopy-negative, computed tomography-negative facial pain in a nasal clinic. *The Laryngoscope*. 2001 Apr;111(4 Pt 1):581-6.

16. Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Olfactory impairment in older adults: fiveyear incidence and risk factors. *The Laryngoscope*. 2011 Apr;121(4):873-8.

17. Craig TJ, Ferguson BJ, Krouse JH. Sleep impairment in allergic rhinitis, rhinosinusitis, and nasal polyposis. *Am J Otolaryngol*. 2008 May-Jun;29(3):209-17.

18. Rombaux P, Liistro G, Hamoir M, Bertrand B, Auber t G, Verses T, et al. Nasal obstruction and its impact on sleeprelated breathing disorders. *Rhinology*. 2005 Dec;43(4):242-50.

19. Storms W, Yawn B, Fromer L. Therapeutic options for reducing sleep impairment in allergic rhinitis, rhinosinusitis, and nasal polyposis. *Current medical research and opinion*. 2007; 23(9):2135-46.

20. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ. The relationship between subjective assessment instruments in chronic

rhinosinusitis. *Rhinology*. 2007 Jun;45(2):144-7.

21. Bolger WE, Kennedy DW. Nasal endoscopy in the outpatient clinic. *Otolaryngol Clin North Am*. 1992 Aug;25(4):791–802.

22. Georgi Kukushev - Military Medical Academy - Sofia, Sofia, Bulgarien; GMS Curr Posters Otorhinolaryngol Head Neck Surg 2017;13:Doc043.

23. Rigid chip-on-the-tip Endoscope for Rhinosurgery and Diagnosis; G. Kukushev; BULGARIAN – ITALIAN RHINOLOGY MEETING & 1-th PEDIATRIC ORL, December 2017, Sofia, Bulgaria.

24. Kukushev, Georgi & Vicheva, Dilyana. (2018). Rigid chip-on-the-tip endoscope for rhinosurgery and diagnosis ORIGINAL STUDY ABSTRACT. *Romanian Journal of Rhinology*. 8. 10.2478/rjr-2018-0019.

25. Van Gompel JJ, Tabor MH, Youssef AS, Lau T, Carlson AP, van Loveren HR, Agazzi S; Field of view comparison between two-dimensional and three-dimensional endoscopy. *Laryngoscope*. 2014 Feb;124(2):387-90. doi: 10.1002/lary.24222. Epub 2013 Jun 28.

26. Royal College of Radiologists Working Party. Making the Best Use of a Department of Clinical Radiology: Guidelines for Doctors. 3rd ed. London: Royal College of Radiologists;1995.

27. Raheison C, Montaudon M, Stoll D et al (2004) How should nasal symptoms be investigated in asthma? A comparison of radiologic and endoscopic findings. *Allergy* 59(8):821–826.

28. Keros P. On the practical value of differences in the level of the lamina cribrosa of the ethmoid. *Z Laryngol Rhinol Otol*. 1962;41:809-13.

29. Gauba V, Saleh GM, Dua G et-al. Radiological classification of anterior skull base anatomy prior to performing medial orbital wall decompression. *Orbit*. 2006;25 (2): 93-6. doi:10.1080/01676830600674627.

30. Rotim K, Racz A. In memoriam: Professor emeritus Ph.D. Predrag Keros. *Journal of Applied Health Sciences* 2018.

31. Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *Journal of the Canadian Dental Association*. 72 (1): 75–80. PMID

16480609.

32. [Martin Bremke, Andreas M. Sesterhenn, Tobias Murthum, Amira Al Hail, Siegfried Bien & Jochen Alfred Werner (2009) Digital volume tomography (DVT) as a diagnostic modality of the anterior skull base, *Acta Oto-Laryngologica*, 129:10, 1106-1114, DOI: 10.1080/00016480802620621.

33. Rimmer J, Fokkens WJ, Hellings P, Lund VJ, Alobid I, Beale T, Dassi C, Douglas R, Hopkins C, Klimek L, Landis B, Mosges R, Ottaviano G, Psaltis A, Surda P, Tomazic PV, Went J. European Position Paper on Diagnostic Tools in Rhinology. *Rhinology*. 2019, Suppl. 28: 1-42.

34. Doty, RL; Frye RE; Agrawal U (1989). „Internal consistency reliability of the fractionated and whole University of Pennsylvania Semll Identification Test“. *Precept Psychophs*. 45 (5): 381–384. doi:10.3758/bf03210709.

35. Richard L. Doty; Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic; *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Sep; 1(1): 28–33.

36. Lundberg JO, Weitzberg E, Nordvall SL, Kuylenstierna R, Lundberg JM, Alving K. Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. *Eur Respir J* 1994;7:1501–1504.

37. Lindberg S, Cervin A, Runer T. Low levels of nasal nitric oxide (NO) correlate to impaired mucociliary function in the upper airways. *Acta Otolaryngol* 1997;117:728–734.

38. Per L. Larsen MD Mirko Tos MD; Origin of Nasal Polyps: An Endoscopic Autopsy Study; *Laryngoscope*. 2004 Apr;114(4):710-9.

7

Лечение

Лечението на хроничния риносинусит с носна полипоза в общия случай е комбинирано – хирургично и консервативно.

И най-големите експерти в областта на ринохирургията не могат да обещаят, че след проведената от тях перфектна оперативна интервенция няма да се наблюдават рецидиви.

Също така е наивно да се твърди, че само с медикаментозно лечение ще получим дълготраен ефект при изразена носна полипоза. Редица проучвания доказват, че след оперативно (FESS) лечение на носната полипоза ефектът от консервативната терапия е статистически с подобър резултат от неоперирани пациенти.

Световното становище за лечението на пациенти с доказан хроничен риносинусит с носна полипоза е, че ако общото състояние позволява, да се отстрани полипозно променената лигавица с отваряне на съответните околоносни кухини (изполвайки FESS концепцията) с последващо медикаментозно лечение и контролно проследяване показва най-добри резултати. Честота на прегледите трябва да бъде съобразена с тежестта на състоянието.

Консервативно лечение

Мечтата на всеки лекар е да предписва етиологични медикаменти и да постигне пълен контрол над заболяването. За нещастие хроничният риносинусит с носна полипоза е състояние с неясна етиология. Поради тази причина лечението му е съпътствано от полипрагмазия. Това не е регионално явление.

Кортикостероиди

Това е най-широко използваното консервативно лечение при възрастни пациенти с хроничен риносинусит с носна полипоза.

Формите, които се използват биват системни и локални. Терапията с орални кортикостероиди има доказан ефект [1], [2]. Основни

характеристики на глюкокортикостероидите:

Тяхното влияние върху метаболизма, водния и електролитен баланс на организма се изразяват в противовъзпалителен (антиексудативен, антипролиферативен), имunosупресивен и антиалегичен ефект. Именно тези характеристики на глюкокортикостероидите са най-важни при лечението на хроничния риносинусит с носна полипоза.

Противовъзпалителното действие на глюкокортикостероидите намалява вазодилатацията. На клетъчно ниво потискат пролиферацията на ендотелните клетки и активността на моноклеарните клетки, като също така имат като цяло супресорно влияние върху активността на левкоцитите.

На ниво медиатори на възпалението глюкокортикостероидите инхибират образуването на простагландини и на тромбоцитарна активизираща фактор. Те потискат продукцията и действието на много цитокини, като интерлевкини, тумор-некротизиращ фактор и др. Също така тяхната фармакодинамика е свързана с потискане на фибробластната функция. Намалява се натрупването на левкоцити в огнището на възпаление, което се съпътства от промени в освобождаването на моноцити и неутрофили от костния мозък.

Инхибират се образуването и освобождаването на токсични за тъканите свободни радикали от неутрофилите и макрофагите.

Противовъзпалителното действие на глюкокортикостероидите определя тяхното използване за лечение на хронични възпаления, като хроничният риносинусит с носна полипоза е именно такова заболяване. Имunosупресивният им ефект се дължи се на действието им върху голям брой цитокини, имащи важна роля в т.нар. „cross-talk“ механизъм на регулация на функцията на имунните клетки. По-важни цитокини, които глюкокортикостероидите повлияват, са тези от групата на интерлевкините (IL-1, 2, 3, 6, 12, 15 и 16), TNF- α , INF- γ , гранулоцито-моноцитенколони-стимулиращ фактор (GN-CSF).

Глюкокортикостероидите имат потискащ ефект върху екзогенната транскрипция на гените, кодиращи СОХ-2. Екзогенните глюкокортикостероидите слабо повлияват конститутивната циклооксигеназа (СОХ-1).

Глюкокортикостероидите стимулират образуването на противовъзпалителен протеин-медиатор липокортин-1 (Lipocortin-1), който инхибира активността на фосфолипаза А. Този ензим има важно значение в процесите на възпаление. Чрез неговото инхибиране те косвено инхибират образуването на простагландини, тромбоцит-активиращ фактор, левкотриени.

Нежеланите лекарствени действия на кортикостероидите представляват изключителен проблем за всички специалисти, лекуващи хроничния риносинусит с носна полипоза, защото това са медикаментите, които се използват най-често и имат доказана ефективност при лечението му. Най-честите са:

- от страна на мускуло-скелетния апарат – остеопороза, стероидно индуцирана миопатия, остеонекроза;
- метаболитни и ендокринни ефекти – повишаване нивата на глюкоза в кръвта, системната употреба на кортикостероиди е най-честата причина за развиване синдром на Къшинг, както и потискане на регулацията на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос, водещо до намалена секреция на кортикотропин-освобождаващият фактор (CRH);
- инфекции – приемът на кортикостероиди потиска имунната система;
- сърдечно-съдови – задръжката на течности и повишеното телесното тегло, могат да доведат до повишено кръвно налягане и аритмия. Дългата употреба на кортикостероиди в по-високи концентрации, могат да доведат до по-ранно образуване на атеросклеротични плаки [40];
- дерматологични – екхимози, акне, атрофия, хирзутизъм, стрии, алопеция, периорални дерматити;

- офталмологични – повишаване рискът от образуване на катаракта, повишаване на вътреочното налягане, особено в случаите с фамилна анамнеза. Описани са случаи на централна серозна ретинопатия при прием на кортикостероиди в това число и на локални форми [41], [42];
- гастроинтестинални – гастрит, язва с възможни компликации, чернодробна стеатоза, панкреатит;
- невропсихиатрични – биполярни разстройства, психози, нарушения на съня, акатизия.

Разбира се, много други състояния могат да засилят нежеланите лекарствени действия на кортикостероидите, като напреднала възраст, коморбидни състояния (като диабет, високо кръвно), успоредно използване на имunosупресивни медикаменти, малнутриция, както и всички други подлежащи заболявания на пациента [43].

След разглеждане на основните фармакодинамични свойства на кортикостероидите ще акцентирам върху най-често използваните форми в лечението на хроничния риносинусит с носна полипоза при възрастни.

Системни форми

В EPOS 2020 са разгледани няколко проучвания върху монотерапията със системни кортикостероиди [1, 5, 6].

Останалите са в комбинация с локални препарати. Заключение от всички е, че краткотрайното (7-21 дни) кортикостероидно лечение с или без локални препарати води до значителна редукция на цялостната симптоматика и намаляване обема на полипите. Най-често използваните препарати в проучванията са преднизолон и метилпреднизолон.

Локални форми

Локалните кортикостероиди имат предимството, че системните странични действия са сведени до минимум. Въпреки това използването им при напреднала носна полипоза има по-слаб ефект, поради затрудненото достигане на активното вещество до целия обем на полипа. Те са идеалният вариант при лекостепенно изразена носна полипоза, както и в постоперативния период, за поддържаща терапия.

В няколко проучвания е доказано, че локалните кортикостероиди имат по-ефективно действие след предходно проведена оперативна интервенция (FESS). Обяснението е, че се благоприятства ефективното достигане на до околоносните кухини [7], [8].

Използването на локални кортикостероиди е силно ограничено в случаите на силно изразена носна полипоза без значение използваният метод [9], като назалният спрей е с най-малка ефективност.

В заключение може да обобщим, че глюкокортикостероидите са доказано ефективни при пациенти, страдащи от хроничен риносинуит с носна полипоза и в двете си форми (локална и системна). Системното лечение е съпроводено от сериозни странични действия, но по-добър терапевтичен резултат.

Локалните форми в различните си разновидности са с по-малко странични действия, но по-слаба ефективност.

Лечението с глюкокортикостероиди е препоръчително в пред- и постоперативния период при пациенти с хроничен риносинуит с носна полипоза.

Моноклонални антитела

Конвенционалната терапия на хроничния риносинусит с носна полипоза при възрастни пациенти включва глюкокортикостероиди и ендоскопско остраняване на полипозно изменената лигавица с отваряне на съответните околоносни кухини (FESS). Въпреки това процентът на рецидивирание на заболяването е сравнително висок. Поради тази причина ефективни фармакологични решения при лечението на хроничния риносинусит с носна полипоза се търсят активно.

Моноклоналните антитела са успешна терапия при други хронични заболявания, включващи еозинофилно възпаление, като уртикария и астма. Учени разширено изучават ефикасността на тези медикаменти при лечението на носната полипоза [10].

В момента се провеждат клинични проучвания на различен етап, съответно с omalizumab (anti IgE); dupilumab (anti IL-4/IL-13); reslizumab (anti IL-5); mepolizumab (IL-5) и etokimab (anti IL-33).

Първият, одобрен (в Европейския съюз и САЩ) медикамент за лечението на тежък хроничен риносинусит с носна полипоза при възрастни пациенти, е dupilumab. При две плацебо-контролирани, многонационални, фаза III проучвания с продължителност 24 и 52 седмици, добавянето на dupilumab (300 mg на всеки 2 седмици) към интраназалното лечение с кортикостероиди при възрастни с тежък, недостатъчно контролиран хроничен риносинусит с носна полипоза като цяло се понася добре и намалява размера на носните полипи и качеството на живот. Основните симптоми на хроничен риносинусит с носна полипоза (назална конгестия или запушване, назален секрет и загуба на миризма) са значително по-слабо изразени, като е намалена и употребата на системни кортикостероиди. Индикациите за оперативно лечение също са редуцирани [11].

Dupixent (dupilumab). IL-4 и IL-13 са медиатори на възпалението с подобна функция. Те частично споделят същия рецептор и път на

сигнализация. IL-4 и IL-13 имат ключова роля за IgE синтезата, а оттам еозинофилната активация и мукусната секреция.

Dupilumab е моноклонално антитяло, насочено към алфа веригата на интерлевкин-4. Според информация, публикувана на сайта на FDA (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-chronic-rhinosinusitis-nasal-polyps>) ефикасността и безопасността на Dupixent е била обект на проучвания при 724 възрастни, страдащи от носна полипоза. При пациентите, приемащи медикамента, се наблюдава статистически сигнификантна редукция на размера на носните полипи и назалната конгестия спрямо пласибо групата. Приемачите Dupixent също съобщават за възвръщане на обонянието, нуждата от оперативно лечение е по-малка, а също така нуждата от орални кортикостероиди.

Мога да споделя и писмо от пациент, опериран от мен, в следствие започнал работа в САЩ (където медикаментът се регистрира за първи път). След 3 години носната полипоза рецидивирала и се наложила повторна оперативна интервенция. Две години по-късно, въпреки контролното проследяване и медикаментозно лечение, пациентът възвърнал класическите симптоми на хроничния риносинуит с носна полипоза. На контролните прегледи диагнозата се доказала. Прегледът съвпаднал с времето, по което медикаментът получил разрешение за лечение на хроничен риносинуит с носна полипоза при възрастни. В писмото си пациентът съобщава за прекратения прием на кортикостероиди, отшумелите симптоми на астма, свободно носно дишане и възвръщане на обонянието.

Според статия, публикувана през 2017 година в „New York Times“, цената от лечението с медикамента при пациенти със силно изразена екзема е 37 000 \$ годишно.

В България лечението с медикамента все още не е застъпено, поради високата цена.

Въпреки това НЗОК в България заплаща лечението с други моноклонални антитела на пациенти, страдащи от трудно повлияваща се от стандартното лечение астма. Изхождайки от факта, че астмата е заболяване, което често съпътства хроничния риносинусит с носна полипоза, по-долу ще бъдат разгледани критериите за включване на пациент в такова скъпоструващо лечение.

Изискванията на НЗОК при издаване на протоколи за провеждане на лечение на тежка персистираща алергична астма с OMALIZUMAB и тежка рефрактерна еозинофилна астма с MEPOLIZUMAB или BENRALIZUMAB са представени в таблиците по-долу:

Критерии за започване на първи курс (задължително е наличието на всички критерии) с OMALIZUMAB (моноклонално антитяло, което специфично се свързва със свободния човешки IgE в кръвта, в интерстициалната течност и с IgE по повърхността на В лимфоцитите) [12].

	МКБ-10 J45.0 Астма с преобладаващ алергичен компонент
1	Доказана бронхиална астма и изключване на придружаващи състояния, които могат да наподобяват астма;
2	Тежка астма по определението на ATS/ERS: 1. астма, която се нуждае за постигане на контрол от: a. високи дози инхалаторни кортикостероиди (по GINA), b. втори контролиращ медикамент (ДДБА/ ДДМА /ЛТА/ теофилин), c. и/или системни кортикостероиди през 6 или повече месеци от последната година. 2. астма, която остава неконтролирана въпреки правилно приеманото и постоянно спазвано през последните 3-4 месеца лечение от 4-5 стъпка според GINA: a. високи дози инхалаторни кортикостероиди (по GINA), b. втори контролиращ медикамент (ДДБА/ДДМА/ЛТА/теофилин), c. и/или системни кортикостероиди през 6 или повече месеци от последната година.
3	Тежка неконтролирана астма, определена чрез наличие на поне две от изброените според определението на ATS/ERS: a. лош контрол на проявите на болестта (резултат от Asthma control test (ACT) < 20 през последните 3 месеца); b. чести тежки изостряния на заболяването (2 или повече курса системни кортикостероиди >3 дни всеки в предходната година); c. сериозни изостряния на болестта (поне една хоспитализация, престой в интензивно отделение или механична вентилация в предходната година); d. нарушение в белодробната функция (ФЕО1<60%).
4	Хоспитализация или посещение в спешен център поради тежка екзацербация през последните 6 месеца.
5	Редуцирана белодробна функция - форсиран експираторен обем (ФЕО1)<60% от предвидения.
6	Алергична астма при наличие на: a. положителен кожен тест и/или положителен in vitro тест (специфични серумни IgE) към целогодишни алергени); b. наличие на клинично значима сенсibiliзация към целогодишни алергени.
7	Високо ниво на общите серумни IgE>30 IU/ml.
8	Прием на висока дневна доза инхалаторни кортикостероиди (съобразно GINA и Българския национален консенсус).
9	Липса на изключващи критерии (виж по-долу).
10	Добра инхалаторна техника и сътрудничество на пациента.

ИЗКЛЮЧВАЩИ КРИТЕРИИ

1. Бременност и кърмене
2. Лица под 6 годишна възраст
3. Системни автоимунни заболявания
4. Хиперимуноглобулин Е синдром
5. Увредена чернодробна и бъбречна функция (прилага се изследване на урея, креатинин и трансминази)
6. Липса на повлияване след 16-седмично лечение
7. Прекъсване на терапията по вина на болния за период от повече от 3 месеца
8. Тютюнопушене

Провежданите изследвания до момента показват разнородни резултати по отношение подобрението в качеството на живот, ендоскопския и КТ размер на носните полипи [13], [14], [15], [16].

Другият важен момент е малката бройка на пациентите, включени в проучванията. Наблюденията на автора са още по-оскъдни. Касае се за двама пациента, при които се отчитат подобрение и в общата симптоматика, и ендоскопския размер на носните полипи. Субективното усещане при пациентите е повече от задоволително. Ключов елемент е нивото на IgE в кръвта, за което много автори посочват, че алергичната генеза играе важна роля при тези пациенти.

През 2019 година бяха обявени резултатите от фаза 3 на мултицентрови проучвания върху ефикасността и безопасността на Omalizumab при лечение на хроничен риносинусит с носна полипоза при възрастни (POLYP 1 и POLYP 2). Заключение е, че значително редуцира носните полипи и симптомите на назална конгестия при възрастни пациенти, страдащи от хроничен риносинусит с носна полипоза [17], [18].

Мнението на автора на монографията е, че пациентите, които са показани за това лечение поради силно изразена астма и съпътстващ хроничен риносинусит с носна полипоза ще имат сериозна полза от

терапията. Честите астматични пристъпи, налагащи спешна лекарска помощ са сериозни състояния. Тяхното овладяване с терапията с Omalizumab има ключова роля за здравето на показаните за това лечение пациенти. От друга страна хроничният риносинусит с носна полипоза е най-вече заболяване, което влошава качеството на живот на пациентите и много рядко при добра поддържаща терапия може да доведе до животозастрашаваща компликация.

Не трябва да се забравя, че при пациентите, включени в проучвания с Anti-IgE са наблюдавани и са по-чести възпаления на горните дихателни пътища в сравнение с контролната група. Лечението има асоциация с артериални и венозни тромбемболични инциденти, като един пациент развил лимфобластен лимфом. Имайки предвид тези данни, показанията за лечението единствено на хроничен риносинусит с носна полипоза при възрастни са ограничени само до пациентите, които в допълнение на това страдат от трудноповлияваща се астма с чести пристъпи, при която в периферната кръв се наблюдава еозинофилия [19], [20].

Критерии за започване на първи курс (задължително е наличието на всички критерии) с MEPOLIZUMAB (моноклонално антитяло, което блокира интерлевкин-5)

	МКБ-10 J45.0 Астма с преобладаващ алергичен компонент
1	Доказана бронхиална астма и изключване на придружаващи състояния, които могат да наподобяват астма;
2	Тежка астма по определението на ATS/ERS: 1. астма, която се нуждае за постигане на контрол от: a. високи дози инхалаторни кортикостероиди (по GINA), b. втори контролиращ медикамент (ДДБА/ ДДМА /ЛТА/ теофилин), c. и/или системни кортикостероиди през 6 или повече месеци от последната година. 2. астма, която остава неконтролирана въпреки правилно приеманото и постоянно спазвано през последните 3-4 месеца лечение от 4-5 стъпка според GINA: a. високи дози инхалаторни кортикостероиди (по GINA), b. втори контролиращ медикамент (ДДБА/ДДМА/ЛТА/теофилин), c. и/или системни кортикостероиди през 6 или повече месеци от последната година.
3	Тежка неконтролирана астма, определена чрез наличие на поне две от изброените според определението на ATS/ERS: a. лош контрол на проявите на болестта (резултат от Asthma control test (ACT) < 20 през последните 3 месеца); b. чести тежки изостряния на заболяването (2 или повече курса системни кортикостероиди >3 дни всеки в предходната година); c. сериозни изостряния на болестта (поне една хоспитализация, престой в интензивно отделение или механична вентилация в предходната година); d. нарушение в белодробната функция (ФЕО1<60%).
4	Хоспитализация или посещение в спешен център поради тежка екзацербация през последните 6 месеца.
5	Редуцирана белодробна функция - форсиран експираторен обем (ФЕО1)<60% от предвидения.
6	Алергична астма при наличие на: a. положителен кожен тест и/или положителен in vitro тест (специфични серумни IgE) към целогодишни алергени); b. наличие на клинично значима сенсibiliзация към целогодишни алергени.
7	Високо ниво на общите серумни IgE>30 IU/ml.
8	Прием на висока дневна доза инхалаторни кортикостероиди (съобразно GINA и Българския национален консенсус).
9	Липса на изключващи критерии (виж по-долу).
10	Добра инхалаторна техника и сътрудничество на пациента.

ИЗКЛЮЧВАЩИ КРИТЕРИИ

1. Бременност и кърмене
2. Лица под 18 годишна възраст
3. Екзацербация на астмата
4. Системни автоимунни заболявания
5. Увредена чернодробна и бъбречна функция (прилага се изследване на урея, креатинин и трансaminaзи)
6. Прекъсване на терапията по вина на болния за период от повече от 3 месеца
7. Тютюнопушене

Критерии за започване на първи курс (задължително е наличието на всички критерии) с BENRALIZUMAB (моноклонално антитяло насочено към алфа веригата на интерлевкин-5 рецептора) [21].

Виж „Критерии за започване на първи курс с MEPOLIZUMAB“.

Приблизително 85% от назалните полипи (НП) при бели индивиди се характеризират с изразена еозинофилия. IL-5 е ключовият двигател на еозинофилната диференциация и активация.

Литературният обзор на клиничните изследвания с моноклонални антитела, блокиращи интерлевкин-5, показва, че лечението с този вид медикаменти има сигнификантно повлияване на носната полипоза [22], [23], [24], [25].

През 2017 година бе публикувана статия от международен екип в рандомизирано международно проучване върху лечението на хроничния риносинусит с носна полипоза при възрастни. Резултатите от научния труд доказват намаляване нуждата от хирургия при пациенти с тежко изразена носна полипоза, лекувани с Mepolizumab [26].

Алтернативно лечение на стандартната терапия с кортикостероиди е повечеотналожително. Оставаотворенвъпросътзапациентитесизразена глаукома, диабет, остеопороза, високо кръвно, метаболитен синдром

и други, при които лечението с кортикостероиди е противопоказно. Живеем в общество, в което процентът на тези заболявания ще се увеличава, а с това алтернативите пред оториноларинголога ще намаляват.

Дали лечението с моноклонални антитела ще замести стандартно предписваните кортикостероиди, ще се докаже ли ефективността и не на последно място безопасността му, остава въпрос за все по-бурно развиващият се отрасъл. Хроничният риносинусит с носна полипоза е социално значимо заболяване и е обект на сериозен интерес от страна на фармацевтичната индустрия.

В заключение бих искал да кажа, че в България пациентите, страдащи от трудно повлияваща се от стандартно лечение астма и изразен хроничен риносинусит с носна полипоза би следвало да бъдат обект на тясната колаборация между пулмолог, оториноларинголог и алерголог. При установяване на индикации за включване в тези програми, пациентите биха профитирали както по отношение симптомите на астмата, така и по отношение тежестта на хроничния риносинусит с носна полипоза.

Антибиотично лечение

В EPOS от 2012 и 2020 година се разглеждат подробно проучвания с антибиотично лечение, съответно краткотрайни и продължителни при пълнолетни пациентите с хроничен риносинусит с носна полипоза.

В обзорната статия от 2012 година се разглеждат две проучвания с краткотрайно антибиотично лечение. Техният фокус е влиянието на стафилококите, продуциращи екзотоксин и тяхното влияние като модификатори на хроничния риносинусит с носна полипоза. При 20 дневен курс с доксицилин се наблюдава малък ефект по отношение големината на носните полипи и секрецията. При аналогично проучване, е проведено краткотрайно антибиотично лечение с рандомизирана група пациенти, съответно с хинолон, амоксицилин/клавулонова киселина,

ко-тримоксазол и контролна плацебо група. Резултатите от него също показват тенденция към ефект по отношение симптомите на хроничния риносинуит с носна полипоза. Въпреки минимално положителните резултати в изданието от 2012 година краткотрайното антибиотично лечение е “Recommendation C”, т.е. медикамент на трети план.

В EPOS от 2020 година са разгледани обстойно няколко статии относно краткотрайна антибиотична терапия (съответно с Amoxicillin, Cefaclor, Ciprofloxacin, Cefuroxime, Levofloxacin, Clarithromycin) на различни автори с разнородни резултати, като повечето от тях не посочват доказана полза от проведеното лечение.

Заклучението в изданието от 2020 година е, че е неясно дали използването на кратък антибиотичен курс има отражение върху симптомите при възрастни пациенти с хроничен риносинуит. От друга страна е наблюдавана доказана връзка между лечението и страничните ефекти от гастроинтестиналния тракт [20].

В същото ръководство се описват резултатите и от изследвания с дългосрочна антибиотична терапия.

Пациенти с хроничен риносинуит с носна полипоза се терапевтират в продължение на поне 3 месеца с кларитромицин 400 мг/дн. При пациентите, които са реагирани с намаление на обема на полипа нивата на IL-8 значително са намалели спрямо нивата им преди антибиотичната терапия в сравнение с пациентите, чиито обем на полипите не е намалял [27].

Авторът на монографията няма опит с продължителна антибиотична терапия. Личното ми убеждение е, че продължителното лечение с антибиотик за момента е неоправдано, поради създаването на резистентни бактерии и промяната на целия биом на пациента, като резултатите до този момент са противоречиви. Големите предизвикателства пред човечеството са полирезистентните щамове, които се генерират при подобен вид лечение.

Въпреки това антибиотичното лечение не е лишено от смисъл, особено в случаите на обострена форма на хроничния риносинусит с носна полипоза. Остава отворен въпросът за продължителността и вида на антибиотика. Дори и при взет материал за микробиологично изследване, не е ясно дали в различните отдели на носната кухина микробната флора е еднородна. Това е резонен въпрос, защото при напреднала носна полипоза определянето на микрофлората във всичките отдели на носната кухина е невъзможно, както и от самите синуси.

Антихистаминни средства

Хистаминът е базичен амин и представлява 2-(4-имидазолил)-етиламин. За първи път е открит в моравото рогче (*Secale cornutum*). По-късно се установява, че той присъства в тъканите на животинските организми и в соковете на някои растения (например копривата).

Като автакоид хистаминът се открива в органи, контактуващи с външната среда – кожа, лигавица на стомашно-чревния тракт, бели дробове. В мастоцитите на главния мозък има големи количества хистамин. Хистаминергичните неврони съществуват в хипоталамуса. Тук хистаминът изпълнява роля на невротрансмитер.

Хистаминът се получава от аминокиселината хистидин чрез декарбоксилиране и се натрупва в мастоцитите, базофилните левкоцити и други. Под влияние на различни фактори хистаминът се освобождава и се свързва със специфични рецептори. Установени се H₁, H₂, H₃ и H₄ рецептори, като първите два вида са проучени най-добре. Те са G-протеин свързани рецептори.

Стимулирането на H₁ рецепторите предизвиква възбуда в ЦНС, контракция на гладките мускули на кухинните вътрешни органи (bronхи, стомах, черва, матка), контракция на капилярния ендотел и повишаване на капилярната пропускливост с последваща екстравазация в околните

тъкани, вазодилатация [4], *(Информацията за антихистаминните препарати е предоставена с любезното съдействие на Проф. д-р Славина Сурчева, дм) Различни проучвания при пациенти с хроничен риносинуит с носна полипоза, третирани с антихистамини, показват тяхната ефективност по отношение на засилената носна секреция, затрудненото носно дишане, но не е наблюдавана редукция на обемът на полипите в продължение на 3 месеца [28].

В European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps от 2012 година, позовавайки се на същата статия, препоръчват само при пациенти с доказана подлежаща алергия изписването на антихистамини (grade of recommendation: C).

Същата статия е поместена в изданието от 2020 година. В допълнение на това е разгледана статистическата и обща статия на немски колектив, който разглежда каква терапия се изписва на пациенти, които са кодирани като страдащи от хроничен риносинуит (ICD-10: J32) и носна полипоза (ICD-10: J33) [29].

Коментарът ми по тази статия е насочен най-вече към колегите за правилна кодировка на заболяванията, защото такава изследване в България е безсмислено.

Глюкокортикостероидите, които са стандартна терапия при хроничния риносинуит с носна полипоза, повишават вътреклетъчната концентрация на цикличния аденозинмонофосфат (сАМР), като потискат непряко хистаминолиберацията. С това се обяснява и фактът, че при терапия с глюкокортикостероиди, допълнителното лечение с антихистамини би имало минимален ефект.

Както бе споменато догмата, която стоеше години наред, че хроничният риносинуит с носна полипоза има алергична генеза, е спорна и процентът на пациенти с доказана свръхчувствителност към тези, които нямат е без статистическа разлика. В този ред на мисли, терапията с антихистамини е спорна и трябва да бъде прецизирана, за

отделния пациент.

Други

Както вече бе отбелязано неясната етиология на хроничния риносинусит с носна полипоза води до полипрагмазия в предписваното лечение. В този раздел ще се разгледат по-рядко изписваните медикаменти и други препарати, използвани в лечението на хроничния риносинусит с носна полипоза при възрастни.

Антимикотиците бяха спекулативно изписвани с идеята, че са очакваната панацея, която ще осигури следоперативен период без рецидиви на носната полипоза [30], [31]. Клиничната практика показва, че те имат приложение само в изолирани случаи, а не като стандартно лечение.

Антилевкотриените бяха „модерно“ лечение верата, когато алергичната генеза на носната полипоза бе широко застъпена. Левкотриените имат голямо значение в протичането на възпалителната реакция. Позицията на авторите на EPOS от 2020 година, е че предписването на montelukast няма доказан клиничен ефект.

Муколитици, различни етерични масла, сребърни соли, акупунктура, китайска медицина, билки, прополис, хомеопатия, локални и системни пробиотици, хидроколонотерапия, хранителни добавки и други всевъзможни лечения [44] (някои от които вероятно пропускам) са експериментирани и продължават да будят интерес, защото етиопатогенезата на хроничния риносинусит е неясна. Това дава поле за изява както за задълбочени научни изследвания, така и на доста спекулативни теории.

Единствено доказан ефект имат назалните душове, които по механичен път отстраняват патогените от носа, с което благоприятстват затруднения мукоцилиарния клирънс. Тези данни са публикувани във всички ръководства. Има множество изследвания, които фокусират

върху осмоларитетът, съдържанието на други соли, освен натриев хлорид и прочие. Моят клиничен опит показва, че най-важно е налягането, с което се впръсква солевия разтвор, за да може максимално добре и безопасно да се почисти носната кухина.

Оперативно лечение на хроничния риносинуит с носна полипоза при възрастни.

Съвременната философия по отношение оперативното лечение на хроничния риносинуит с носна полипоза при възрастни се базира на стандартизираната оперативна техника (FESS – functional endoscopic sinus surgery), т.е. функционална ендоскопска синус хирургия. Основният принос в това направление е гениалното откритие на проф. Месерклингер за мукицилиарния клирънс на носа и околоносните кухини.

Философията на оперативната интервенция е да подпомогне физиологичния дренаж.

Изминали са десетилетия на научни спорове, докато се достигне до световен консенсус по темата.

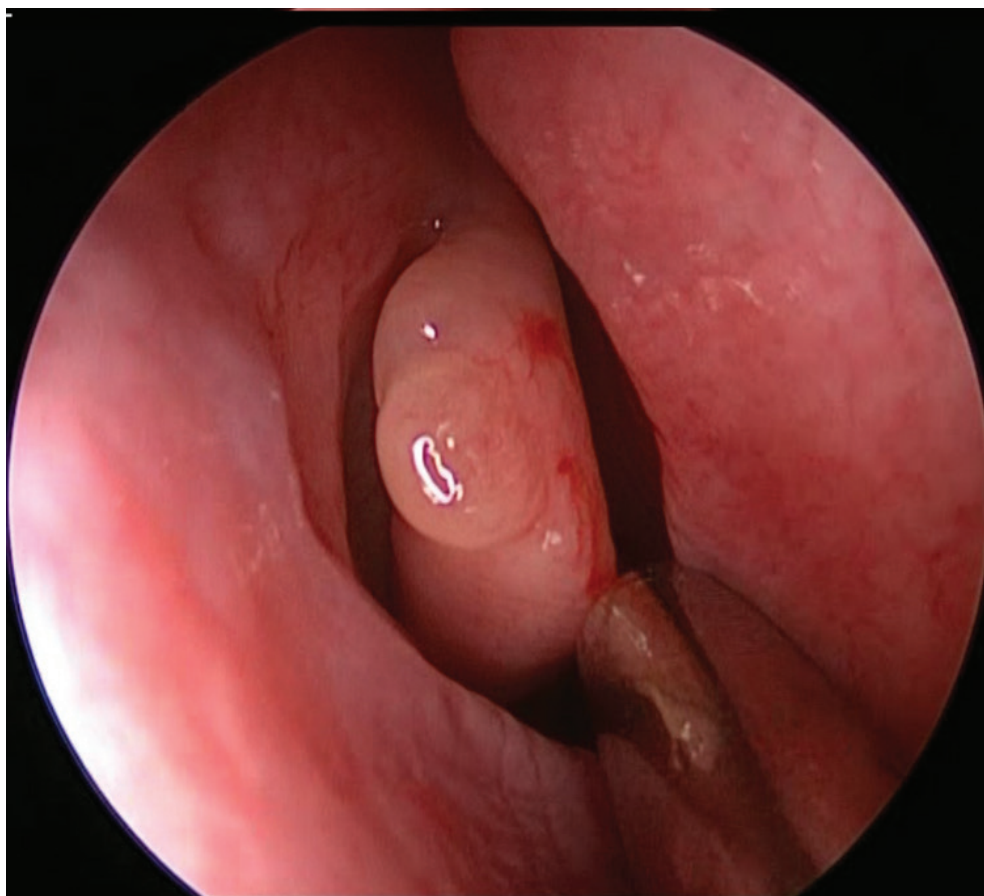
Проф. Щамбергер, проф. Хосеман и проф. Драф през 1997 година публикуват стандартизирани термини по отношение анатомичната номенклатура на околоносните кухини.

През 2005 г. D. Simmen и N. Jones класифицират оперативните интервенции на околоносните кухини (таблицата по-долу).

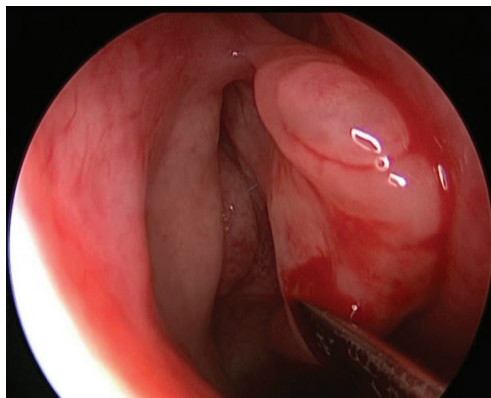
Инфундибулотомия	Отстраняване на процесус унцилатус с отваряне на естественият остиум на максиларния синус. Мукоцилиарният клирънс от фронталния синус е интактен.
Парциална предна етмоидотомия	Инфундибулотомия с отстраняване на етмоидалната була. Тази процедура може да включи и отстраняване на етмоидалните клетки пред отвора на фронталния синус, но неговият клирънс е интактен.
Етмоидотомия	Парциалната предна етмоидотомия се разширява чрез отваряне на задната група етмоидални клетки
Сфеноетмоидотомия	След етмоидотомията се отваря или разширява отворът на сфеноидалния синус
Фронтотомия	Етмоидалните клетки и максиларният са отворени. Фронталният синус е отворен, със запазена мукоза
	Проф. Драф описва три процедури за улесняване дренажа на фронталния синус: тип I (висока резекция на процесус унцилатус); тип II a&b (парциално до минимално разширяване на каудалната част на фронталния синус между септума и ламина папираcea); тип III (медианно дрениране).
Фронтосфеноетмоидектомия	Отваряне на всички околоносни кухини
(Пансинусотомия)	
Антростомия, фронтална синусотомия или сфеноидотомия	Естественият остиум на максиларния, фронталния или сфеноидален синус се разширява в различна степен.

Инфундибулотомия

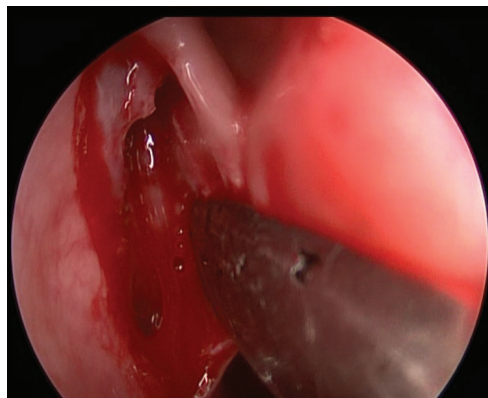
Отстраняването на процесус унцинатус е първата стъпка при оперативните интервенции на етмоидалния лабиринт. Макар и сравнително лесна манипулация, трябва да се обърне внимание, че се работи в непосредствена близост до ламина папираcea. Това е причината тази хирургична интервенция, да има най-голям риск от бързопреходен хематом на очницата или подкожен емфизем.



Фиг. 93



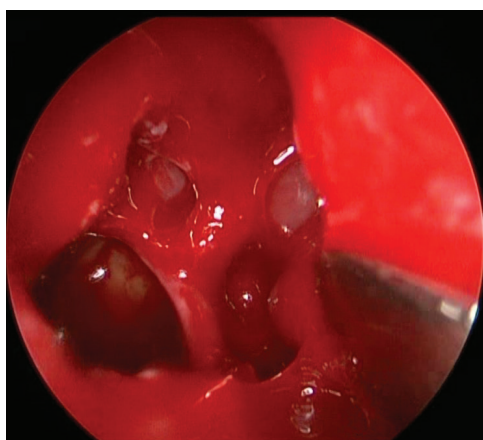
Фиг. 94



Фиг. 95

След представяне на естествения отвор на максиларния синус следва неговото разширяване в предна и задна посока (предна и задна „фонтанела“). В задна посока хирургът може да се натъкне на клонче на артерия сфенопалатина с последващо кървене, което се хемостазира сравнително лесно с биполарна пинсета.

След представяне на естествения отвор на максиларния синус следва неговото разширяване в предна и задна посока (предна и задна „фонтанела“). В задна посока хирургът може да се натъкне на клонче на артерия сфенопалатина с последващо кървене, което се хемостазира сравнително лесно с биполарна пинсета.



Фиг. 96

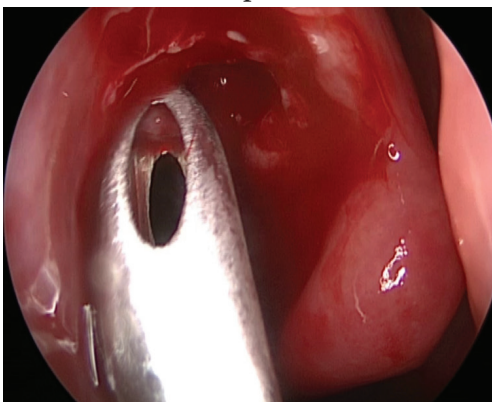
Фиг. 93, 94 и 95 представят ендоскопският образ при последователно премахване на процесус унцинатус. След огледа на десния носов ход следва екартиране на средната конха, при което хирургът има цялостен поглед над процесус унцинатус и непосредствено зад него на була етмоидалис. Следва неговото отстраняване и непосредствено след това се визуализира естественият отвор на максиларния синус.



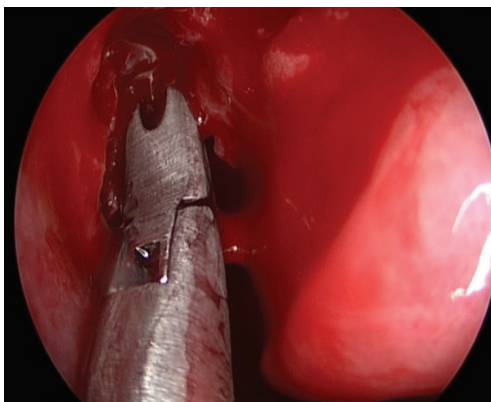
Фиг. 97 Фиг. 98 Аналогично на кадавър е представена интервенцията (фиг. 96 и фиг. 98), като на фиг. 98 инструментът е самият максиларен синус.

Парциална предна етмоидотомия

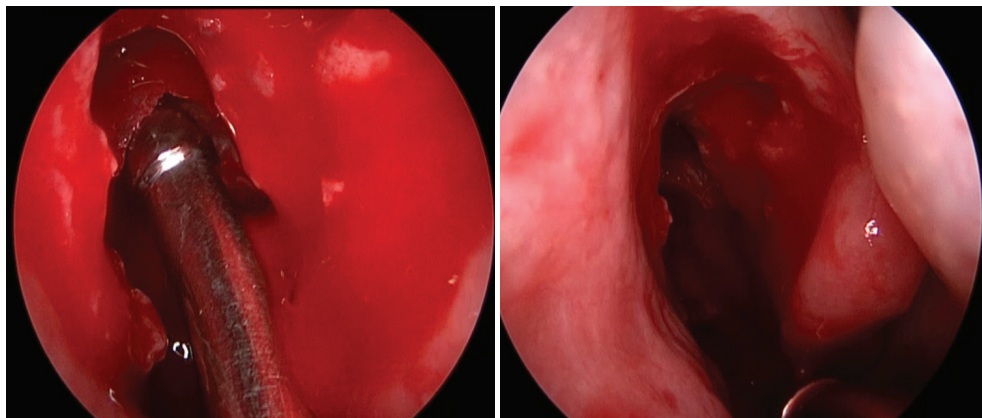
Тази оперативна интервенция в областта на етмоидалната кост е ключов момент в оперативното лечение на околоносните кухини. Голяма част от фронталните, максиларните, както и разбира се всички етмоидални синусити засягат тази анатомична област. Това е и един от най-опасните региони за ятрогенна риноликворея. Както вече бе казано предната черепна ямка в областта на етмоидалната кост е „*loco minores*” на основата на черепа.



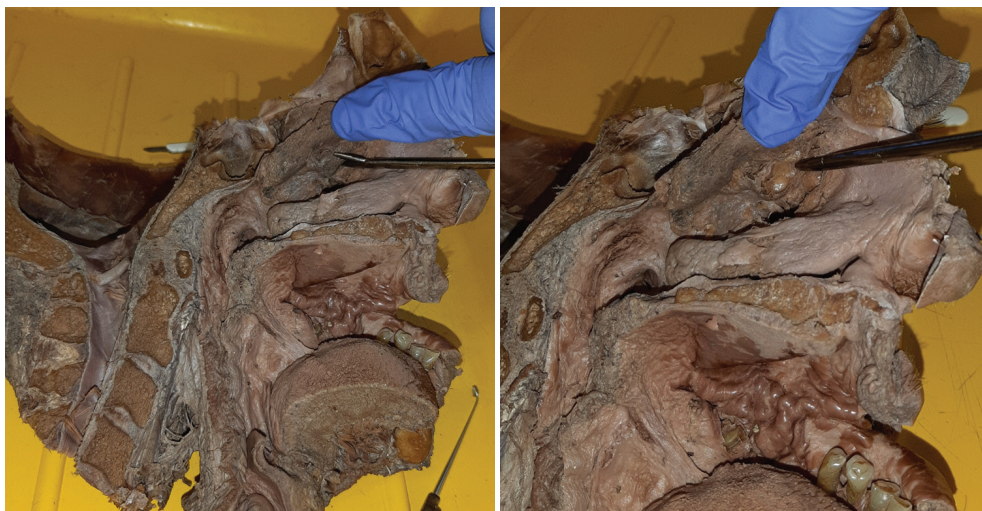
Фиг. 99



Фиг. 100



Фиг. 101 Фиг. 102 Ендоскопски образ на последователното отваряне на предния етмоидален лабиринт „клетка по клетка“. (фиг. 1001 102)



Фиг. 103 Фиг. 104 Премахване на була етмоидалис и последователното отваряне на предния етмоидален лабиринт. Средната конха е повдигната (фиг. 102, 103).

Етмоидотомия

Етмоидалният лабиринт анатомично се разделя на три групи етмоидални клетки, съответно предни, средни и задни. Разделянето им е според дренажа на произвеждания от жлезите в лигавицата секрет. Предната група етмоидални клетки се дренира заедно с фронталния синус в т.нар. инфундибулум (наименованието произлиза от фуния). Средната група етмоидални клетки се дренират в средния носов ход самостоятелно. Задната група етмоидални клетки се дренират в горния носов ход [32].

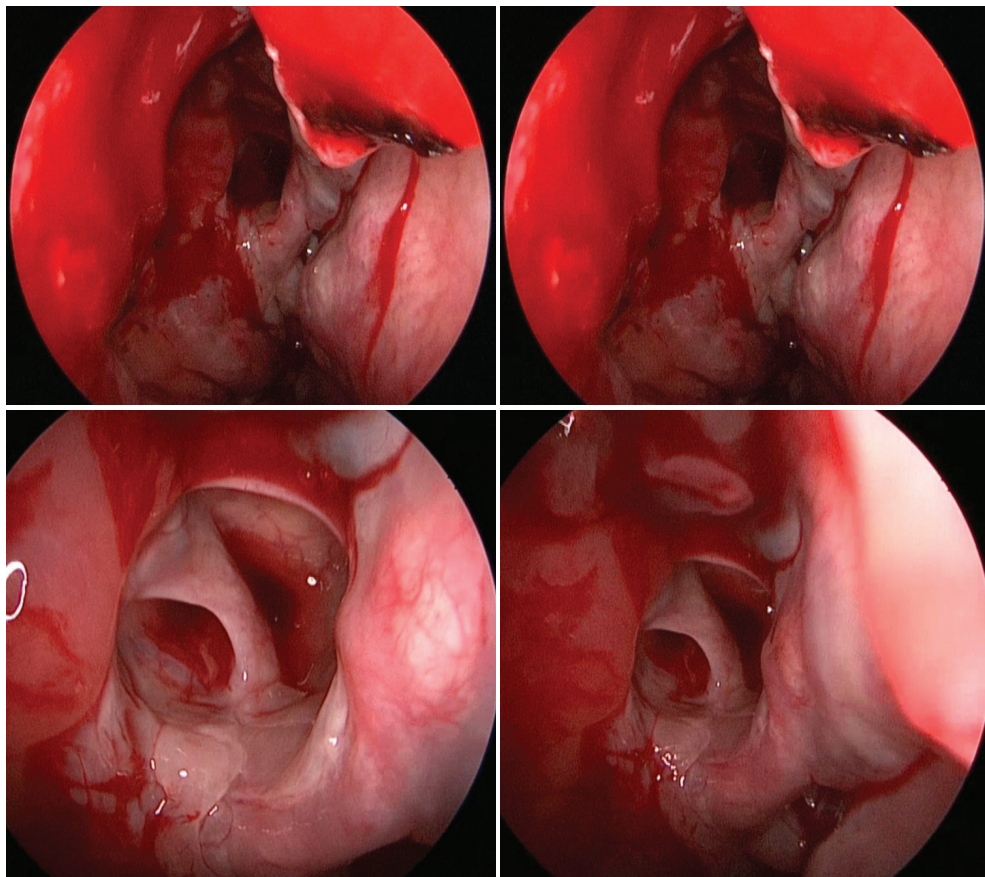
Хирургичната анатомия е опростена, като разделя етмоидалния лабиринт на преден и заден, като отново логиката е мукоцилиарният клирънс, защото предните и средни етмоидални клетки се дренират в среден носов ход, а задните в горния.

Респективно, в класификацията на оперативните интервенции етмоидалният лабиринт е разделен според хирургичната анатомия.

Описаната по-горе парциална предна етмоидотомия се разширява с отваряне на задна група етмоидални клетки. В конкретния случай се вижда премахването на т.нар. основна ламела в лява ноздра и отварянето на задната група етмоидални клетки.

Тук опасността е от латерално намиращият се оптичен нерв, който при непознаване на специфичната анатомия, може лесно да бъде увреден.

От друга страна това е пътят за достигането му, когато оперативната интервенция цели декомпресия на втория черепно-мозъчен нерв.



Ендоскопски образ на отваряне на задния етмоидален лабиринт след отстраняване на т.нар. основна ламела (фиг. 105, 106, 107, 108).



Фиг. 109 Отваряне на задния етмоидален лабиринт на кадавър.

Драф тип I

Ендоскопска процедура за подобряване на дренажа на фронталния рецес (Драф тип I).

Тази оперативна интервенция включва пълно отстраняване на предните етмоидни клетки и процесус унцилатус около рецесус фронталис до „естественя отвор“ (според много автори не може да се говори за естествен отвор, а фуниевидно пространство, през което секретите се дренират в средния носов ход) на фронталния синус.

Препятстващите фронтални клетки, ако има такива, се отстраняват.

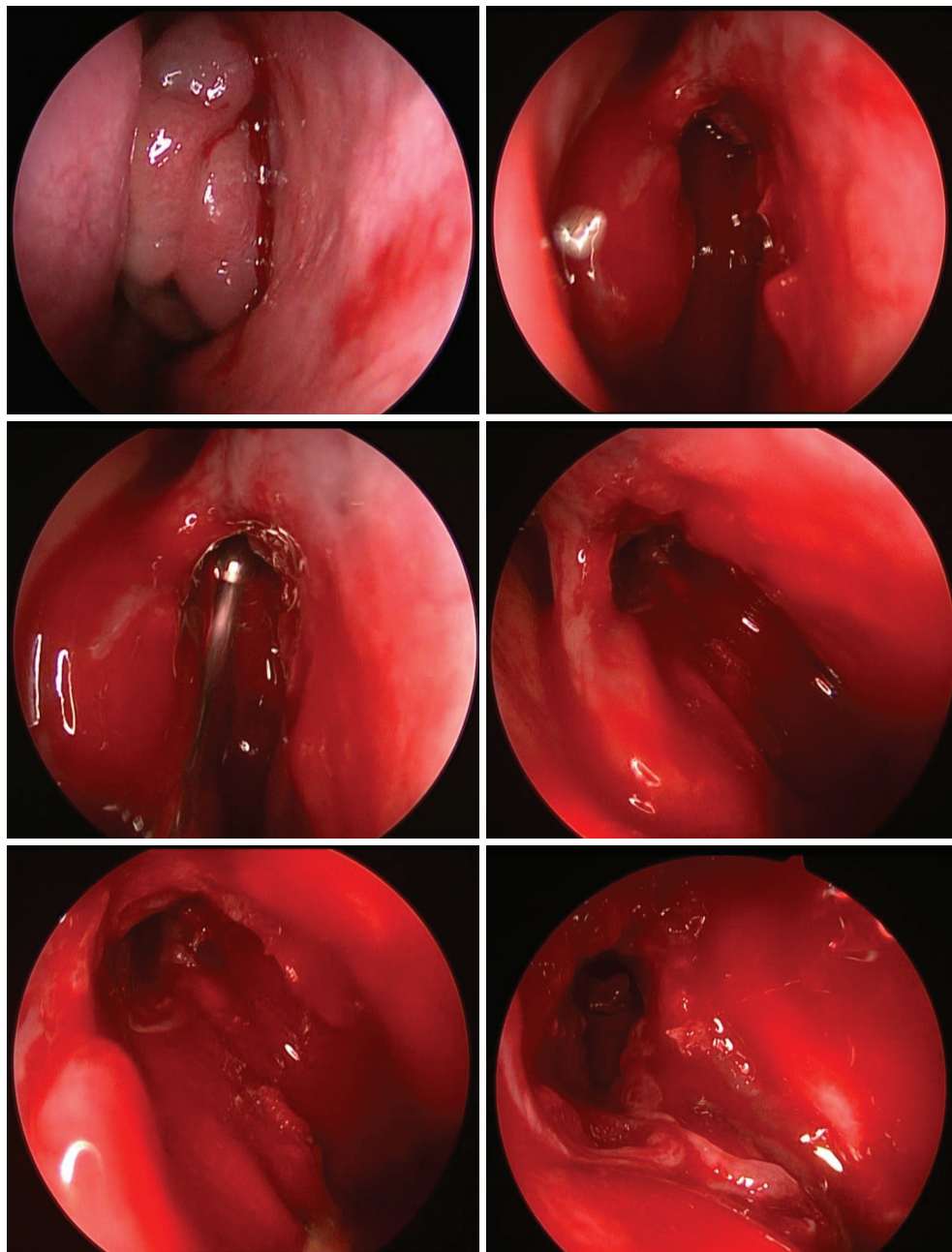
Целта е подобряване дренажът на фронталния синус през рецесус фронталис.

Драф тип II а

Една от най-дискутабилните оперативни интервенции в ринохирургията е оперативната интервенция на фронталния синус. В този изключително тесен участък има множество опасни анатомични структури, които могат да доведат до сериозни последствия за пациента. Медиално е ламина криброза на етмоидалната кост, с излизащите от нея обонятелни нерви, която може лесно да бъде засегната с последваща риноликворея. Непосредствено зад фронталния рецес много често може да се види предната етмоидална артерия, при засягането на която може да се получи ретрахиране на артерията в орбитата, кръвенето да продължи с образуване на орбитален хематом, които в последствие да повиши ретробулбарното налягане и да окаже компресия на очния нерв. В тези неприятни ситуации единствената спасителна интервенция за запазване на зрението е епикантомията.

Латерално е очницата, която също може да бъде засегната при объркване в анатомията на фронталния рецесус.

В конкретния случай се касае за пациент с изразен хроничен риносинусит с носна полипоза, при който освен ангажирането на етмоидалния лабиринт, е засегнат и нормалният дренаж на десния максиларен синус. На фиг. 110, 111, 112, 113, 114, 115 е представено последователното отстраняване на полипозно променената мукоза, отстраняване на остатъците от процесус унцинатус, последваща парциална предна етмоидотомия и разширяване на естественото отвориствие на фронталния синус.



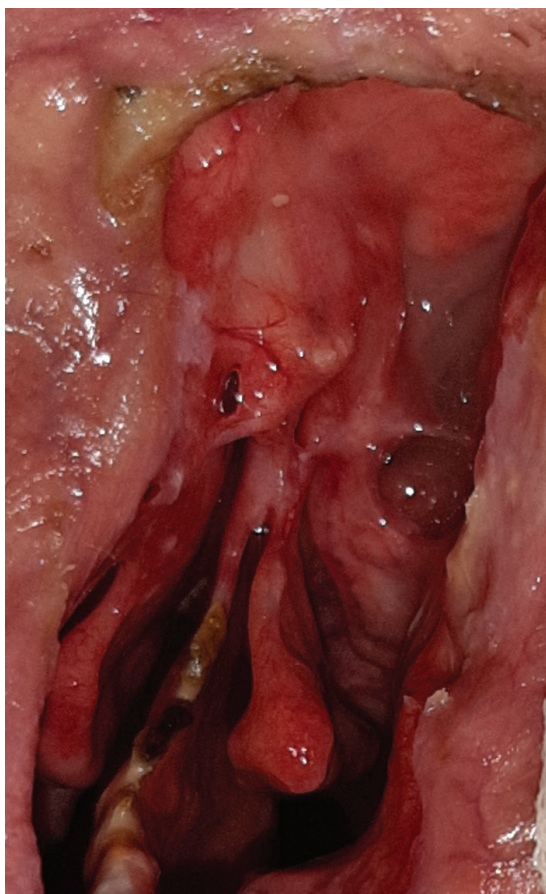
фиг. 110, 111, 112, 113, 114, 115



Фиг. 116 На кадавър е извършена интервенцията Драф Па и след нея е поставен инструмент под средна конха във фронталния синус. По време на операция по аналогия се поставя аспирационния катетър за почистване фронталния синус от секретите.

Операция по Драф III (представена през 1991 година)

Процедурата - известна още като модифицирана ендоскопска процедура на Lothrop - има за цел да създаде възможно най-голямото предно-задно и странично отваряне между челните синуси и носните кухини. Това изисква резекция на медиалния под на двата фронтални синуси, костния септум между тях и горната част на носната преграда.



Фиг. 117 С цел по-добро онагледяване на оперативната интервенция на фиг. 116 е представено как би изглеждала, ако е направена с „отворена“ техника.

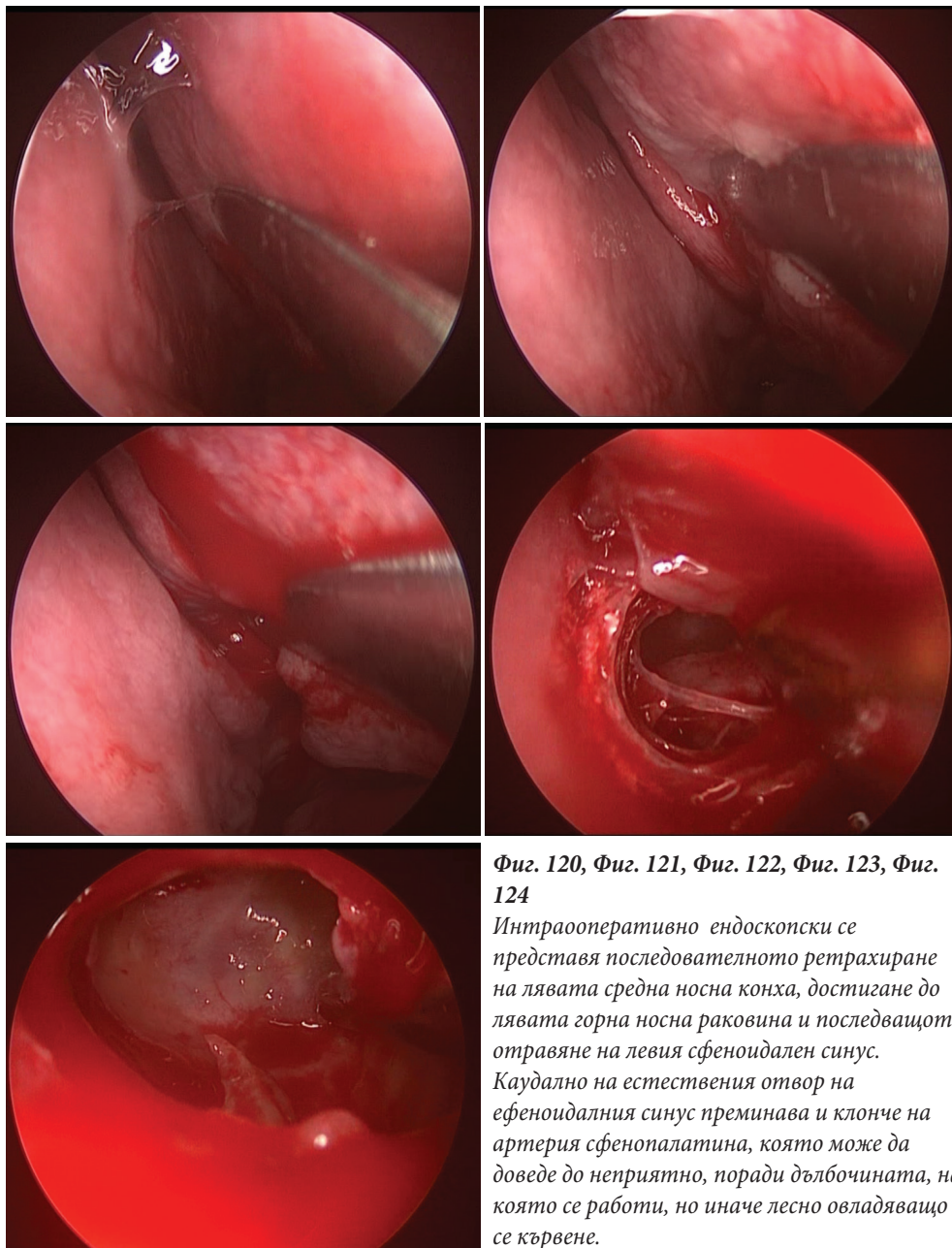
Сфеноетмоидотомия

Има няколко подхода към сфеноидалния синус в зависимост от наличната патология, уменията на хирурга и не на последно място интраоперативната ситуация. Трансетмоидален, парасептален и трансептален са трите достъпа до сфеноидалния синус. Всеки ринохирург трябва да бъде запознат практически на кадавър с всеки от тях преди започване на оперативна дейност.



На фигурите са показани рансетмоидалният и парасепталният на кадавър (в Трансетмоидален и парасептален достъп на на кадавър (в случая не може да се представи трансепталният, защото септумът е отстранен) - фиг. 118, 119.

Оториноларингологът трябва винаги да подхожда с известна предпазливост към иначе лесно достъпния сфеноидален синус, поради фаталните последствия, които крият нараняването на каротидната артерия и очния нерв, които в голям процент от случаите са с ерозирана надлежача костна ламела от възпалителния процес.



Фиг. 120, Фиг. 121, Фиг. 122, Фиг. 123, Фиг. 124

Интраоперативно ендоскопски се представя последователното ретрахиране на лявата средна носна конха, достигане до лявата горна носна раковина и последващото отваряне на левия сфеноидален синус. Каудално на естествения отвор на сфеноидалния синус преминава и клонче на артерия сфенопалатина, която може да доведе до неприятно, поради дълбочината, на която се работи, но иначе лесно овладяващо се кървене.

Ендоскопска септопластика

Оперативните интервенции на околоносните кухини често налагат и коригиране на носната преграда. Една от предполагаемите етиологични причини, за развитието на някои форми на носна полипоза е недобрата вентилация на синоназалната мукоза, поради анатомични аномалии на септума.

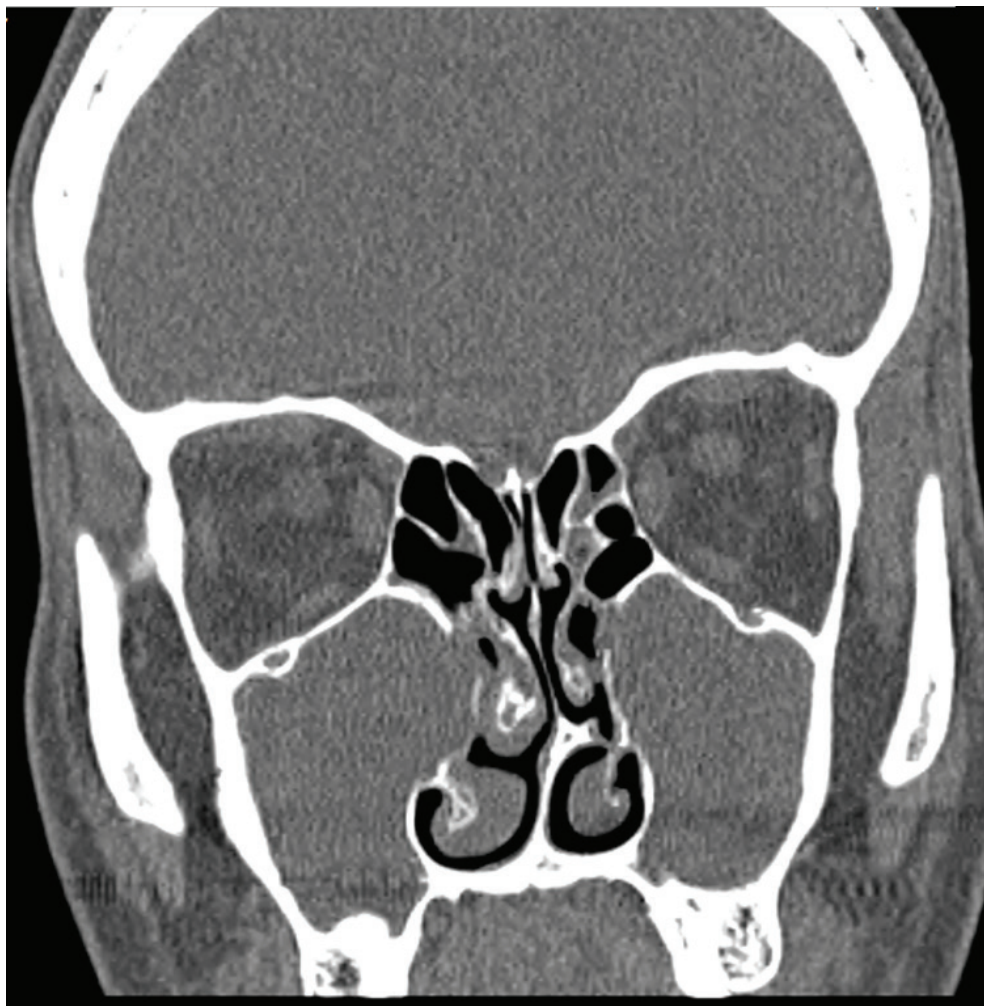
Авторът на настоящата монография съветва колегите оториноларинголози винаги да информират своите пациенти, че по време на оперативната интервенция на околоносните кухини може да се наложи корекция на носната преграда. Понякога анатомичните особености на конкретния пациент затрудняват достъпа до засегнатите околоносни кухини. Под обща ендотрахеална анестезия вземането на информирано съгласие е невъзможно.

Защитеният през 2014 г. дисертационен труд на автора разглежда все още отворения въпрос за избора на оперативен подход при септопластиката.

До момента няма стандартизирана методика за ендоскопска септопластика, която да е залегнала в ръководствата по оториноларингология [33], [34], [35], [36], [37], [38].

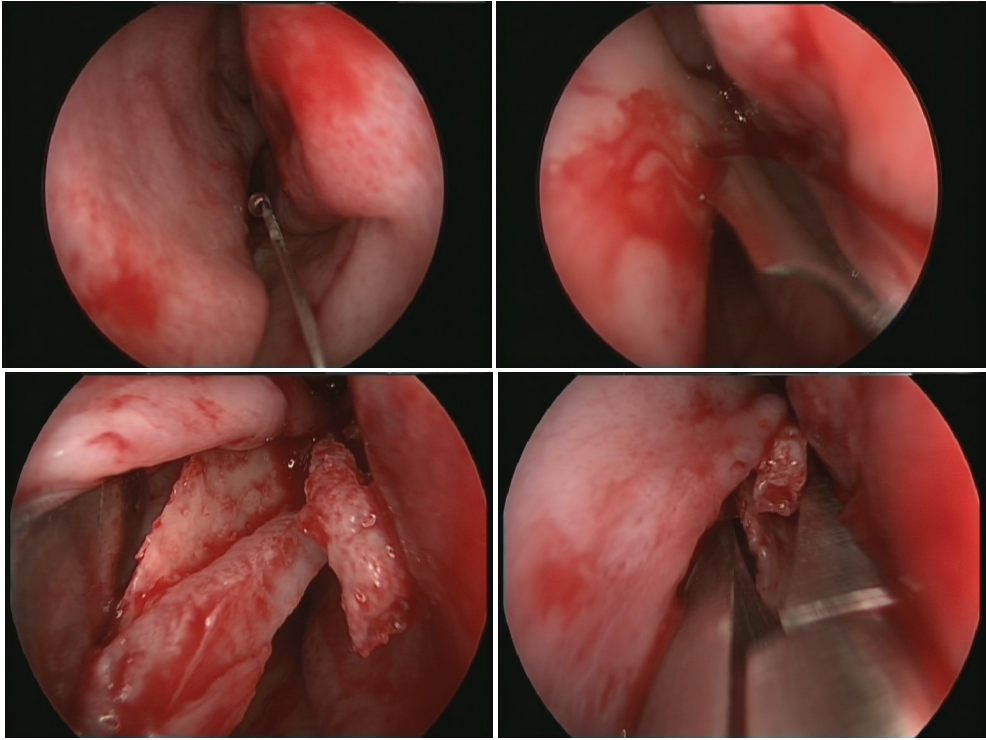
Първоначално Lanza и Stammberger описват употребата на ендоскопската техника при корекцията на носната преграда 1991 г.

Ендоскопски може да се направи хоризонтален разрез и да се отстрани изолирана патология на септума (например криста) „in toto”.



Фиг. 125 Коронарен образ на пациент с двустранен максиларен синуит и силно изразена кривина на септума вляво

При такива случаи научните изследвания и хирургичният опит на автора на монографията показват, че е препоръчително двете интервенции да се извършат едноетапно, ендоскопски (първо септопластика и последваща FESS).



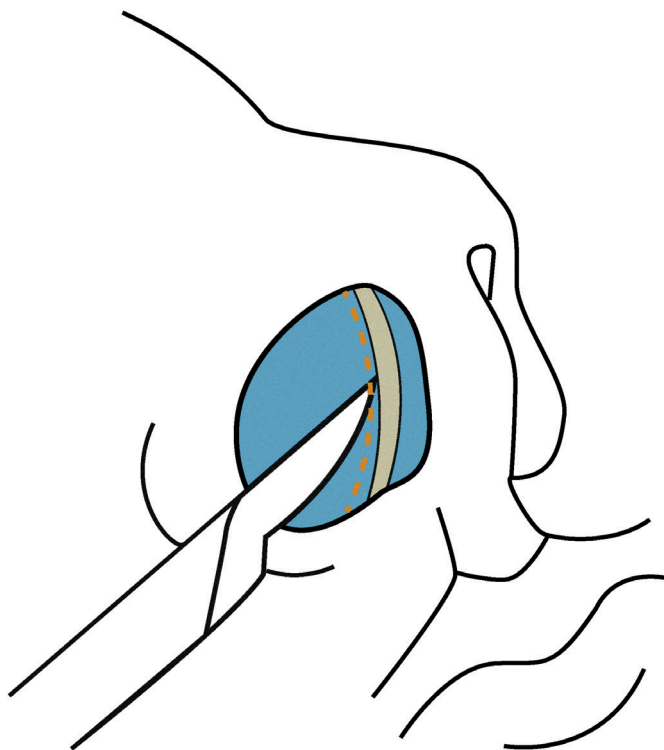
Фиг. 126, Фиг. 127, Фиг. 128, Фиг. 129.

Последователно ендоскопско отстраняване на криста на септума (фиг. 125, 126, 127, 128).

При по-голяма патология на носната преграда, препоръчвам ендоскопска септопластика с хемитрансфиксионен разрез и последователно отпрепариране на мукоперихондриума/мукопериоста. От анатомо-физиологична гледна точка е най-атравматичен, непротиворечи на постулатите на Cottle при септопластика.

Основните етапи при избраната от мен техника са:

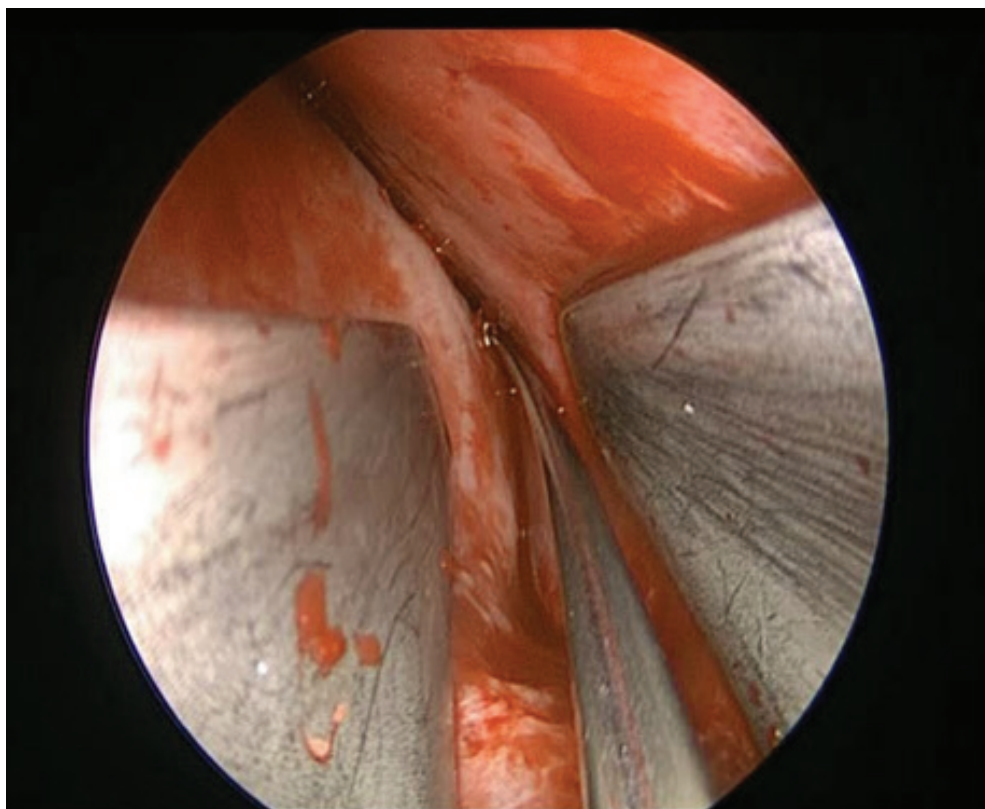
1. Хемитрансфиксионен разрез по Cottle, залегнал в техниката за конвенционална септопластика. При хирурзи, работещи по-добре с дясна ръка, за предпочитане е дясната ноздра. Разрезът се извършва с острие номер 15.



Фиг. 130

Хемитрансфиксионен разрез

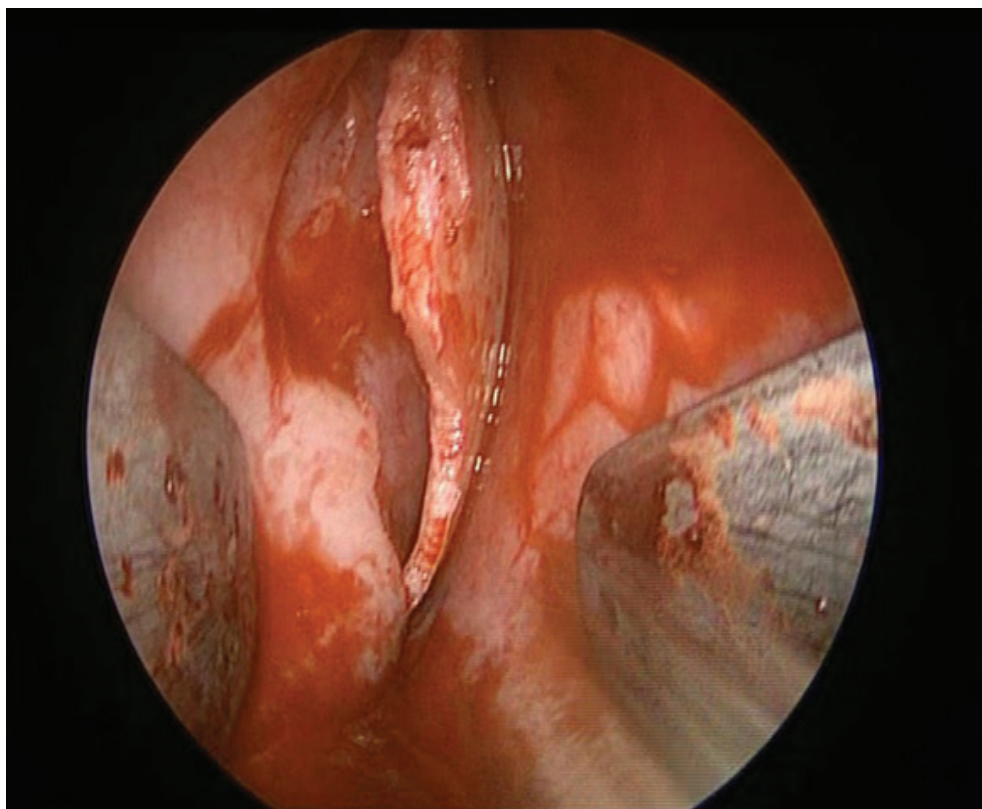
2. Тунелиране под директен ендоскопски контрол чрез фрир или фрир аспиратор. Предимството на тази техника е, че не се налага допълнително тунелиране на участъци без септална патология. Обикновено едностранното едно- или двутунелиране е достатъчно.



Фиг. 131

Едностранно тунелиране "in situ"

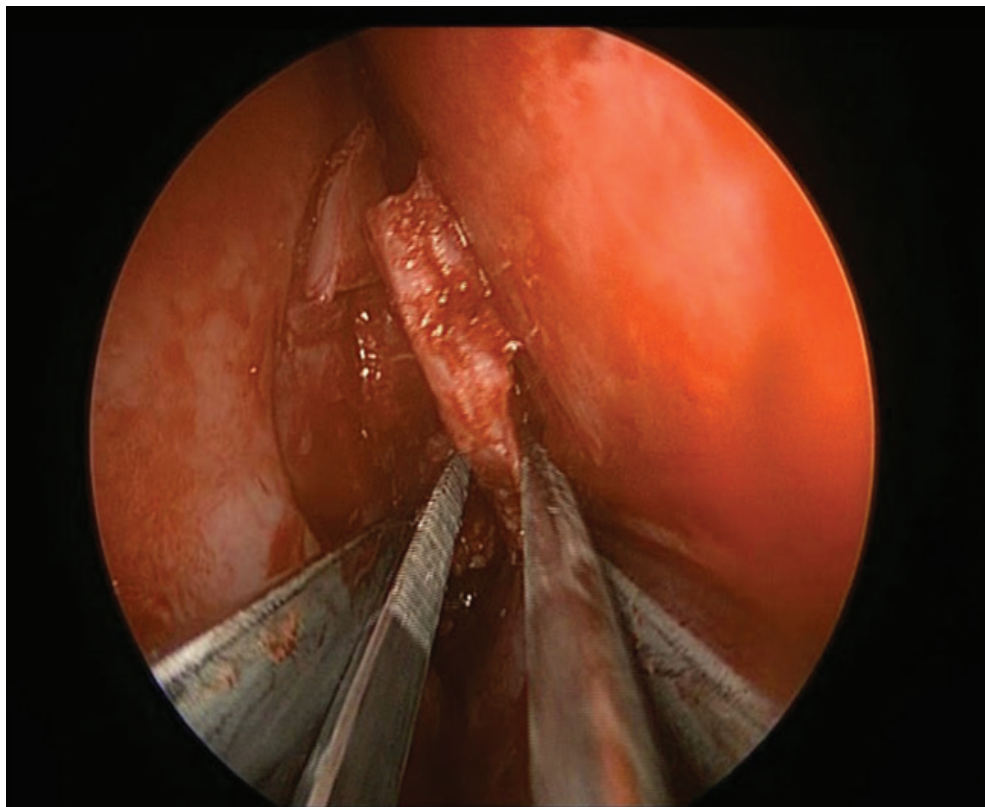
След достигане на патологично променения участък, същият бива освободен двустранно чрез хоризонтална и вертикална инцизия на септума.



Фиг. 132

Отпрепариран патологично деформиран участък от септума

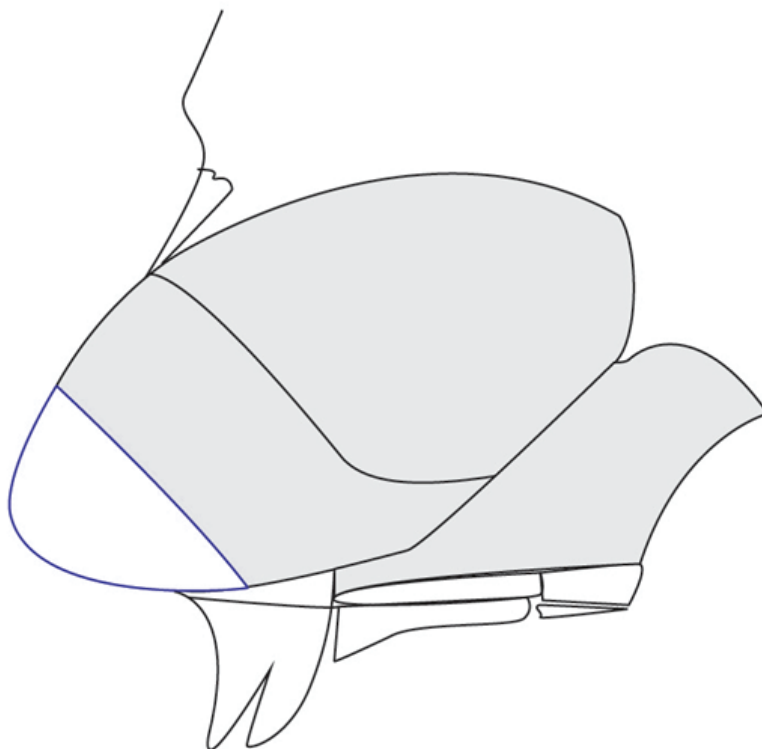
3. Изрязване на патологичния участък и/или неговото пластично възстановяване.



Фиг. 133

Отстраняване на патологично деформирания участък

Трябва да се подчертае, че демонстрираните ендоскопски методи за корекция на носната преграда „in toto” се прилагат само в Regio III, IV и V по Cottle (сивият участък на фиг. 133) [39].



Фиг. 134

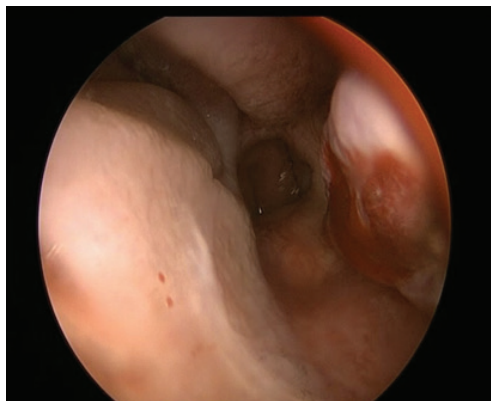
В допълнение на това в голям процент от случаите на септална патология се наблюдава и хипертрофия на долните носни конхи. Ендоскопската турбинопластика е най-добрият метод, поради директния визуален контрол на цялата дължина на конхата.

Различни модификации за хирургичното лечение при хипертрофия на долните носни конхи (данни от Hol and Huizing, 2000 г.).

Метод и време на представянето му	Все още в употреба	Отхвърлен
Термална коагулация (електрокоагулация) 1845 – 1880	+	
Химическа коагулация 1869 – 1890	+	
Турбинектомия 1882	+	
Латерализация 1904	+	
Субмукозна резекция на костта на долната конха 1906 – 1911	+	
„Пречупване и фризиране“ 1930 – 1953	+	
Инжектиране на кортикостероиди 1952		+
Инжектиране на склерозиращи агенти 1953		+
Невректомия на n. Vidian 1996		+
Криохирургия 1970		+
Лазер – хирургия 1977	+	
Високооборотни инструменти 1994	+	
Радиочестотна термокоагулация 1998	+	



Фиг.135 Радиочестотна термоаблация на долна конха (преден полюс)



Фиг. 136 Радиочестотна термоаблация на долна конха (заден полюс)

Сравнително рядко се наблюдава полипозно променена мукоза по долна носна конха. В тези случаи предилекционно място е задният полюс.



Фиг. 136 Полипозно променен заден полюс на долна носна конха.

Само и единствено в такива случаи може да се наложи частична резекция на полипозно дегенираната част на долната носна конха.

Библиография

1. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 May. 125(5):1069-1076.e4.
2. Martinez-Devesa P, Patiar S. Oral steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6. CD005232.
3. Kirtsreesakul V, Wongsritrang K, Ruttanaphol S. Clinical efficacy of a short course of systemic steroids in nasal polyposis. *Rhinology*. 2011 Dec. 49(5):525-32.
4. Медицинска фармакология - I издание; Ив. Ламбев, Ив. Крушков, Н. Бояджиева, 2002; APCO ISBN 954-8967-92-8 5. E s e v i t MC, Erdag TK, Dogan E, Sutay S. Effect of steroids for nasal polyposis surgery: a placebocontrolled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope*. 2015;125:2041-5.
6. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:128-33.
7. Harvey RJ, Goddard JC, Wise SK, Schlosser RJ. Effects of endoscopic sinus surgery and delivery device on cadaver sinus irrigation. *Otolaryngology-head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2008 Jul;139(1):137-42.
8. Grobler A, Weitzel EK, Buele A, Jardeleza C, Cheong YC, Field J, et al. Pre- and postoperative sinus penetration of nasal irrigation. *The Laryngoscope*. 2008 Nov;118(11):2078-81.
9. Snidvongs K, Chaowanapanja P, Aeumjaturapat S, Chusakul S, Praweswararat P. Does nasal irrigation enter paranasal sinuses in chronic rhinosinusitis? *American journal of rhinology*. 2008 Sep-Oct;22(5):483-6.

10. Agarwal, A., Spath, D., Sherris, D.A. et al.; Therapeutic Antibodies for Nasal Polyposis Treatment: Where Are We Headed?, *Clinic Rev Allerg Immunol* (2019). <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08734-z>.
11. Hoy SM. Dupilumab: A Review in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Drugs*. 2020;80(7):711-717. doi:10.1007/s40265-020-01298-9.
12. Schulman ES (October 2001). „Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders“. *Am J Respir Crit Care Med*. 164 (8 Pt 2): S6–11. doi:10.1164/ajrccm.164.supplement_1.2103025.
13. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *The J Allergy Clin Immunol*.2013;131:110-6.e1.
14. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010;48:318-24.
15. MacGlashan DW, Jr., Bochner BS, Adelman DC, et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol*.1997;158:1438-45.
16. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol*.1993;151:2623-32.
17. NIH: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). A Clinical Trial of Omalizumab in Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (POLYP 1).
18. NIH: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). A Clinical Trial of Omalizumab in Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (POLYP 2).
19. Oblitas CM, Galeano-Valle F, Vela-De La Cruz L, Del Toro-Cervera J, Demelo-Rodriguez P. Omalizumab as a Provoking Factor for Venous Thromboembolism. *Drug Target Insights* 2019;13:1177392819861987.
20. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 *Rhinology*. 2020 Suppl. 29: 1-464.

21. Catley, M. C. (2010). „Asthma & COPD--IQPC’s Second Conference“. *IDrugs: the investigational drugs journal*. 13 (9): 601–604. PMID 20799138.
22. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006 Nov;118(5):1133-41.
23. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Sep 27.
24. Claus B, Wagenmann M, Ulrich H, Claudia R (1997) IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 6(99):837–842.
25. Gevaert P et al (2006) Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 118(5):1133–1141.
26. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):1024-1031.e14. doi:10.1016/j.jaci.2017.05.044.
27. Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *American journal of rhinology*. 2000 May-Jun;14(3):143-8.
28. Haye R, Aaneson JP, Burtin B, et al. The effect of cetirizine on symptoms and signs of nasal polyposis. *J Laryngol Otol*. 1998;112:1042–6.
29. Park JJH, Seidel DU, Bachert C, Dazert S, Kostev K. Medication use in patients with chronic rhinosinusitis in Germany - a large retrospective patient-based study. *Rhinology*. 2019;57(2):94-100. doi:10.4193/Rhin18.055.
30. Kennedy DW, Kuhn FA, Hamilos DL, Zinreich SJ, Butler D, Warsi G, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with high-dose oral terbinafine: A double blind, placebo-controlled study. *The Laryngoscope*. 2005;115(10

I):1793-9.

31. Rupa V, Jacob M, Mathews MS, Seshadri MS. A prospective, randomised, placebocontrolled trial of postoperative oral steroid in allergic fungal sinusitis. *European archives of oto- rhinolaryngology: 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*. 2010 Feb;267(2):233-8.

32. *Анатомия на Грей*

33. Giles WC, Gross CW, Abram AC, Greene WM, Avner TG(1994) Endoscopic septoplasty. *Laryngoscope* 104(12): 1507–1509.

34. Park DH, Kim TM, Han DG, Ahn KY (1998) Endoscopic assisted correction of the deviated nose. *Aesthetic Plast Surg*22(8):190–195.

35. Hwang PH, McLaughlin RB, Lanza DC, Kennedy DW (1999) Endoscopic septoplasty: indication, technique, and results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 120(5):678–682.

36. Durr DG (2003) Endoscopic septoplasty: technique and outcomes. *The Journal of Otolaryngology* 32:6–9.

37. S. P. Gulati, Raman Wadhwa, Neetika Ahuja, Ajay Garg, Anju Ghai;Comparative evaluation of endoscopic with conventional septoplasty; *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* (January–March 2009) 61:27–29.

38. OLIVER A. LOTHROP, M.D.; The Nasal Septum: Important Points in Anatomy and Submucous Resection *Boston Med Surg J* 1910; 163:128-130 July 28, 1910 DOI: 10.1056/NEJM191007281630405.

39. Kukushev G. Endoscopic Septoplasty and Turbinoplasty – Indications and Protocol. *Laryngo-Rhino-Otologie* 2019; 98(S02): 364 - 365. doi:10.1055/s-0039-1686731.

40. [Whitworth JA. Mechanisms of glucocorticoid-induced hypertension. *Kidney Int*. 1987 May;31(5):1213-24.]

41. [Long WF. A case of elevated intraocular pressure associated with systemic steroid therapy. *Am J Optom Physiol Opt*. 1977 Apr;54(4):248-52.]

-
42. [Akingbehin AO. Corticosteroid-induced ocular hypertension. I. Prevalence in closed-angle glaucoma. Br J Ophthalmol. 1982 Aug;66(8):536-40.];
43. [Yasir M, Goyal A, Bansal P, et al. Corticosteroid Adverse Effects. [Updated 2020 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>]
44. Stoyanov St., Assenova K. UV radiation therapy for allergic rhinitis. FoliaOtorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae, Vol.16; No1, 2010, 31-4

8

Заключение

В заключение бих искал да наблегна на няколко важни момента в познанията ни за хроничния риносинусит с носна полипоза и да насоча вниманието към бъдещи направления за развитие.

Хроничният риносинусит с носна полипоза е заболяване с неизяснена етиология. Хилядите години развитие на медицината до момента не успяха да изяснят патологичните причини за появата му. Гениалното сравнение, което Хипократ прави, оприличавайки субстратът на заболяването с животното морски полип, за което е характерно, че при прерязване на част от тялото му, то регенерира, не губи актуалност до днес и добре описва характера на заболяването.

Хроничният риносинусит с носна полипоза е честа патология, която обхваща голям процент от възрастното население, а неговото лечение има сериозни финансови измерения.

Монографията представя съвременното виждане за заболяването, неговото историческо развитие, дефиниция, социална значимост, етиопатогенеза, диагностика и лечение.

Наглед маловажни подробности, като правилното кодиране на хроничния риносинусит с носна полипоза в амбулаторните листове, както и последващото кодиране в оперативните протоколи дават важни данни. Те от своя страна, изпращани като периодичните отчети, имат статистическа стойност, която обобщава информацията за реалната заболеваемост. Всяка неточност и подценяване на тези детайли може да промени параметрите му. Това е сериозен проблем не само в България.

Какво вече стана дума в началото на монографията, надявам се, че тя ще послужи и за дебат, който да промени терминът на заболяването и настоящият български термин да бъде стикован с международната практика, а именно вместо „синусит“ да използваме „синусит“.

В частта „Етиопатогенеза“ изказах мнението си, че хроничният риносинусит с носна полипоза е по-скоро сборно понятие от различни в етиологично отношение заболявания, които имат общ патологичен

субстрат – полипозно дегенериран респираторен епител. Стана ясно и, че подкрепяната до скоро теза, че полипите имат алергична генеза не е доказана. Повечето съвременни проучвания доказват, че заболяването е еднакво разпространено при пациенти с или без доказана алергия (изключение прави свръхчувствителността към ацетилсалицилова киселина).

Разгледана бе детайлно съвременната диагностика на хроничния риносинуит, като представих и собствен прототип на ригиден ендоскоп, използващ технологията „chip on the tip” за диагностика и хирургия. Разработката на този ендоскоп е продиктувана от факта, че при ендоскопското хирургично лечение на носа и околоносните кухини, лекарят гледа оперативното поле на екран, а не през окуляра на ендоскопа. Предимствата му спрямо конвенционалния ендоскоп с прикрепена камера са демонстрирани в глава „Диагностика“.

Лечението на хроничния риносинуит с носна полипоза при възрастни (медикаментозно и хирургично) през последните десетилетия претърпя сериозен напредък.

Развитието на медицината и подобряването на битовите условия доведоха до повишаване продължителността на живот. Броят на пациентите с хронични заболявания нараства, а с това и предизвикателствата пред медицинските специалисти, лекуващи хроничния риносинуит с носна полипоза при възрастни.

Консервативното лечение използва като медикамент на първи избор кортикостероидните препарати в различните им форми. Поради сериозните си странични действия те не са възможна терапия при всички пациенти.

Преди около година бе разрешен първо в САЩ, а в последствие в ЕС медикамент, съдържащ моноклонални антитела за лечение на пациентите с тежка форма на болестта. Това дава шанс на голям процент хора, при които заболяването рецидивира често, а хирургичните

интервенции имат временен ефект. Разбира се и то не е панацея, поради факта, че и то „блокира“ каскадата от процеси, съпътстващи хроничното възпаление, а не повлиява етиологично заболяването. Страничните му действия също не са за подценяване.

Хирургичното лечение на хроничния риносинусит с носна полипоза в последните десетилетия се разви до съвършенство. Апаратурата и инструментите позволяват радикалното отстраняване на процеса максимално атравматично за пациента. Въпреки това хирургичните интервенции са с не малък риск. Специализираната литература изобилства с ятрогенни наранявания на жизнено важни анатомични структури, понякога водещи до смърт. Това не трябва да се забравя всеки път, когато се дават препоръки за оперативно лечение. Заболяването е с неясна етиология, понякога с непредсказуем ход и оториноларингологът трябва прецизно да оцени рисковете спрямо ползите от хирургичното лечение. Това е процес, който зависи от опита, оперативната техника, знанията и не на последно място от личностните качества на специалиста. Медицината е непрекъснато развиваща се наука. Надявам се, че настоящата монография ще послужи за основа на бъдещи актуални становища по темата.

Рецензия

Монографията, хроничен риносинуит с носна полипоза при възрастни, която представя д-р Георги Кукушев е актуално, съвременно обобщение на тази, както здравно, така и социално значима тема. Това е научен труд, който запълва празнина в професионалната литература в България. Научният труд разкрива цялостната картина от историческото развитие, през фините етиопатогенетични механизми, епидемиологичният поглед над заболяването, диагностиката и разбира се комплексното лечение – консервативно и хирургично. Медикаментозната терапия е дискутирана и са набелязани ясно и категорично, според медицината на доказателствата, насоките на световните ръководства. Д-р Георги Кукушев е засегнал интердисциплинарният подход, който в съвременната медицина е задължителен за постигане на най-добри резултати, сравними с големите международни центрове.

Авторът е разгледал детайлно всеки аспект от проблема, започвайки от термина, който използваме в ежедневната практика. Тук и моето лично мнение е, че по-съвременен и удачен термин, който трябва да използваме е „синусит“.

Хирургичното лечение е онагледено богато с изключително детайлни оперативни фотографии, съпоставени с дисекции на кадавър. Трябва да се подчертае и личния принос на д-р Кукушев, който сам разглежда хистологичните препарати от оперираните си болни, за да съпостави макроскопският вид на заболяването с този на клетъчно и субклетъчно ниво. Това е сериозен научен труд, който задълбочено проучва всеки аспект на носната полипоза. В днешно време подобни разработки са изключителна рядкост.

Монографията съдържа общо 136 оригинални фигури. В частта „Исторически преглед“ са използвани с писмено съгласие, оригинални фотографии на първите рефлектори, използвани от доайените в оториноларингологията, както и ценни исторически артефакти, използвани при мумификацията на фараоните в древен Египет. Останалите фигури са изцяло авторски.

Разработеният прототип от автора на ригиден ендоскоп за диагностика и оперативно лечение в ринологията, използващ „chip on the tip“ технология е повод за гордост не само за нашия екип, но и за българските оториноларинголози като цяло.

В заключение бих искал да кажа, че това е монография на над средно европейско ниво. Подобно помагало е дългоочаквано за подготовката, както на специализантите, които до този момент имат за основа на конспектите си българска литература от морално остарели учебници, които не следва да се включват при изпит по темата за хроничен риносинусит с носна полипоза, така и за колеги от други специалности.

Целият труд е написан на много добър научен език и засяга една особено важна област, каквато е хроничният риносинусит с носна полипоза при възрастни. Това, заедно с изтъкнатото по-горе го прави ценен наръчник за практиката на широк кръг от специалисти и ми дава основание да препоръчам издаването му като монография.

Пожелавам на д-р Георги Кукушев да продължава да работи със същата енергия, увереност и не на последно място изключителна прецизност към детайла. В негово лице виждам бъдещото развитие на оториноларингологията в България!

Проф. д-р Венцислав Тодоров Цветков, д.м

Рецензия

Монография на тема: „Хроничен риносинусит с носна полипоза при възрастни“

Автор: Д-р Георги Кукушев, д.м.

Монографията на д-р Георги Кукушев „Хроничен риносинусит с носна полипоза при възрастни“ засяга нозологична единица със социална значимост и едно от честите заболявания в оториноларингологията. Проблемът с диагностиката, лечението и профилактиката на това заболяване е интердисциплинарен. В своя научен труд авторът е разгледал задълбочено всеки аспект на проблемите, свързани с все още неясната етиопатогенеза, актуалните дефиниции според EPOS 2020, епидемиология, съвременна диференциална диагноза. Обърнато е и специално внимание и на медицинската терминология.

С радост видях включените в историческия преглед, част от експонатите в клиниката по оториноларингология във Вюрцбург, Германия, където и аз самият съм бил на обучение в началото на моята кариера. Това е мястото е Меката на отологията. В Копфклиникум са работели и специализирали голяма част от известните учени откриватели в областта на оториноларингологията.

Монографията „Хроничен риносинусит с носна полипоза при възрастни“ е богато онагледена с много интересни фигури. Д-р Георги Кукушев е разгледал последователно анамнестичните данни, клиничните прояви и хистологичните находки при 50 пациента, за да онагледи в детайли всеки аспект на заболяването.

Неясната етиопатогенеза е представена в детайли с хистологично изобразяване на структурите, които чрез патофизиологичните си

механизми, причиняват характерните за заболяването симптоми.

В разделите „Диагностика“ и „Лечение“ се обясняват подробно съвременните стандарти и възможности, които са на разположение пред специалистите, работещи с пациенти, страдащи от хроничен риносинусит с носна полипоза.

Авторът има задълбочен интерес към ринохирургията и нагледно представя основните оперативни интервенции в областта със собствен материал.

Сериозен принос, поместен в монографията, е представеният прототип на ригиден ендоскоп с “chip on the tip” техника, разработен от автора.

Всички фигури, с изключение на историческия преглед, са оригинални наблюдения.

Силно впечатление прави и поместеният в самото начало въпрос за терминът „синусит“ и мнението, че не е лишен от смисъл повдигане на въпроса за стиковането му с международната практика – „синусит“.

Бих желал да препоръчам на всички колеги оториноларинголози, дентални медици, лицево-челюстни хирурзи, да използват това ново ръководство в своята ежедневна лечебна и преподавателска дейност. Монографията може да бъде включена и при подготовка на наши студенти по медицина и дентална медицина.

Пожелавам на д-р Георги Кукушев много здраве и научни успехи, да продължава да работи в трудната област на оториноларингологията, хирургия на глава и шия със същия ентузиазъм и вдъхновение!

С Уважение:

Доц. Д-р Марио Милков д.м.

Ръководител Катедра Дентално материалознание и пропедевтика на денталната медицина и Аудио-вестибуларен и sleep център,

Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов „ гр. Варна

Президент на „Българската академия на снъя –БАНС“

Президент на „ Интернационалната Черноморска асоциация по отология и невроотология“

Секретар на „ЕАОНО“

Вицепрезидент на „Българското дружество по оториноларингология , хирургия на глава и шия“

Председател на Интернационалния Борд и главен редактор на списанието „ Международен бюлетин по оториноларингология“

3 Декември 2020 г.

Варна



Д-р Георги Кукушев е роден 1983 година в София. Завършва Медицински университет – София декември 2008 г. През 2007 година по програма Erasmus провежда семестриалното си обучение си в медицинския университет Charite -Берлин, Германия и успешно полага изпитите по вътрешна медицина, хирургия и анестезиология.

От 2009 година започва работа в клиниката по „Ушни, носни и гърлени болести“ към ВМА – София.

Една година от специализацията си практикува във военната болница в град Улм, Германия под ръководството на Проф. Х. Майер. По време на този период придобива права за работа на територията на Германия от лекарската камера в град Щутгарт.

От 2012 година д-р Георги Кукушев е с призната специалист по „Ушни, носни и гърлени болести“.

Участвал е на множество курсове, конгреси и специализации в Германия, САЩ, България, Франция и Италия.

През 2014 г. придобива преподавателска и научна степен „Доктор“ на тема „Функционална ендоскопска септопластика и турбинопластика – сравнителни проучвания с конвенционални оперативни техники“.

Активен член е на немското дружество по ушно, носни и гърлени болести – хирургия на глава и шия, където ежегодно презентира оригинални разработки в областта на микрохирургията на ухо, околоносни кухини, функционални тестове и редки заболявания.

На заседание на Управителния съвет от 2020 г. е избран за член на работна група към БНСОРЛХГШ по направление "Ринология, функционално-естетична хирургия и хирургия на базата на черепа".

Владее писмено и говоримо английски и немски език.