

# PRZEWLEKŁE ZAPALENIE ZATOK PRZYNOSOWYCH

## – KLASYFIKACJA, ETIOPATOGENEZA I LECZENIE

dr med. Małgorzata Tomaszewska, prof. dr hab. med. Antoni Krzeski

### CHRONIC RHINOSINUSITIS

– CLASSIFICATION, ETIOPATHOGENESIS AND TREATMENT

Chronic rhinosinusitis (CRS) is an inflammatory disorder that is one of the most common health complaints and a challenging therapeutic problem. The pathophysiology of CRS is not completely understood. CRS is a group of diseases of different etiologies and different clinical courses. This paper reviews the literature concerning of CRS appears to be of multifactorial pathogenesis and attempts to systematize the treatment of this disease.

(Mag. ORL, 2018, 67, XVII, 75–90)

#### Key words:

chronic rhinosinusitis, etiopathogenesis,  
topical steroid

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) należy do najczęściej występujących problemów zdrowotnych na świecie, a jednocześnie stanowi duży problem diagnostyczny i terapeutyczny. Choroba ta znacznie pogarsza jakość życia chorych, która jest często porównywalna lub gorsza niż w przypadku wielu innych przewlekłych chorób, takich jak niewydolność serca, choroba wieńcowa czy przewlekła obturacyjna choroba płuc (Soler i in. 2011). Jak wynika z danych epidemiologicznych, jeden na 8 dorosłych Amerykanów cierpi na zapalenie zatok przynosowych (ZZP), a koszt rocznego leczenia z tego powodu w Stanach Zjednoczonych wynosi 11 bilionów dolarów (Anon i in. 2004, Blackwell, Lucas i Clarke 2014), przy czym w kwocie tej nie są uwzględnione koszty związane z absencją w pracy, zmniejszoną produktywnością czy pogorszeniem jakości życia (Rudnik i in. 2014). Organizacja Global Allergy and Asthma Network of Excellence (GALEN) opublikowała w 2009 roku pierwsze wielośrodkowe badania dotyczące PZZP, oparte na 56 000 kwestionariuszy z 19 ośrodków w 12 krajach europejskich (Bachert i in. 2009). Na podstawie tych ankiet, w których uwzględniono kryteria rozpoznania PZZP, obliczono, że częstość występowania PZZP w Europie wynosi średnio 10,9% (od 6,9 do 27,1%). Choroba częściej występuje wśród osób młodych oraz osób powyżej 60 r.ż., wśród kobiet, wśród palaczy tytoniu oraz w krajach na południu Europy (Hastan i in. 2011).

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) nie jest jednolitą jednostką chorobową. Od wielu lat trwają próby doprecyzowania definicji i usystematyzowania nazewnictwa tego schorzenia. Terminem przewlekłe zapalenie zatok przynosowych określa się heterogenną grupę chorób błony śluzowej nosa i zatok przynosowych spełniających dwa kryteria: zapalenie i przebudowę błony śluzowej (tkanki). Nie ma wątpliwości co do tego, że w PZZP dochodzi do dysfunkcji błony śluzowej nosa i zatok przynosowych na skutek rozwinięcia się procesu

---

Klinika Otorynolaryngologii  
Wydział Lekarsko- Dentystyczny WUM  
Kierownik: prof. dr hab. med. Antoni Krzeski  
www.krzeski.pl  
Szpital Czerniakowski  
ul. Stępińska 19/25, 00-739 Warszawa

zapalnego zapoczątkowanego różnymi mechanizmami.

W leczeniu PZZP wykorzystuje się wciąż nowe, coraz bardziej skomplikowane, a tym samym kosztowniejsze metody terapeutyczne. Z powodu złożonych, nie do końca poznanych molekularnych mechanizmów przyczyniających się do rozwoju PZZP, nie wiadomo, dlaczego jedni ludzie są bardziej, a inni mniej podatni na zachorowanie bądź też inaczej reagują na zastosowane leczenie. Istnieje niewiele danych na temat identyfikacji swoistych molekuł, które być może mają kluczowe znaczenie w patomechanizmie PZZP. Jedną z teorii dotyczących patofizjologii wielu schorzeń zapalnych i nowotworowych opiera się na założeniu, że witamina D3, jej receptory oraz enzymy uczestniczące w jej metabolizmie wpływają na regulację funkcji immunologicznych w tych schorzeniach.

## ZAPALENIE ZATOK PRZYNOSOWYCH

W 2005 roku zespół ekspertów składający się z otorynolaryngologów, chirurgów głowy i szyi, alergologów oraz lekarzy pierwszego kontaktu podjął próbę usystematyzowania i ujednoczenia wiedzy z zakresu zapalenia zatok przynosowych. Wyniki ich pracy zostały opublikowane i są znane jako konsensus EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) – Europejskie Wytyczne nt. Zapalenia Zatok Przynosowych i Polipów Nosa (European Academy 2005). Dokument ten uzyskał akceptację Europejskiego Towarzystwa Rynologicznego (European Rhinologic Society), a następnie był dwukrotnie aktualizowany i publikowany jako EPOS 2007 i EPOS 2012 (Fokkens i in. 2012). Na podstawie analizy dostępnych badań klinicznych oraz literatury spełniającej kryteria medycyny opartej na faktach (ang. *Evidence Based Medicine*, EBM) zostały w nich opracowane ujednoczone i czytelne wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania leczniczego wobec chorych na zapalenie zatok przynosowych.

*Rhinosinusitis* definiuje się jako objawowe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. Termin ten jest bardziej odpowiedni niż określenie *sinusitis*, ponieważ zapaleniu zatok przynosowych (*sinusitis*) zawsze towarzyszy zapalenie błony śluzowej nosa (*rhinitis*) (Jankowski i in. 2002, Meltzer i in. 2004).

Zgodnie z aktualnie obowiązującą klasyfikacją EPOS 2012 wyróżniamy trzy postacie kliniczne zapalenia:

- ostre zapalenie zatok przynosowych (OZZP),
- przewlekłe zapalenie zatok przynosowych

- bez polipów (PZZPbp),
- przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami (PZZPzp).

**Ostre zapalenie zatok przynosowych (OZZP)** definiuje się jako zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych powstałe w wyniku infekcji wirusowej, **trwające krócej niż 12 tygodni** i charakteryzujące się występowaniem co najmniej dwóch z wymienionych poniżej czterech objawów, ale jednym z nich musi być jeden z podkreślonych objawów:

- **upośledzona drożność nosa/blokada jam nosa,**
- **katar nosa (przedni/tylny),**
- ból/uczucie rozpięcia twarzoczaszki,
- zaburzenia/utrata węchu.

Do rozpoznania OZZP nie są wymagane badania obrazowe ani badanie endoskopowe jam nosa.

**Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych bez polipów nosa (PZZPbp)** to zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych **trwające ponad 12 tygodni**, charakteryzujące się występowaniem co najmniej dwóch z wymienionych poniżej czterech objawów, ale jednym z nich musi być jeden z podkreślonych objawów głównych:

- **upośledzona drożność nosa/blokada jam nosa,**
- **katar nosa (przedni/tylny),**
- ból/uczucie rozpięcia twarzoczaszki,
- zaburzenia/utrata węchu.

Dodatkowo w rozpoznaniu należy uwzględnić cechy zapalenia błony śluzowej nosa stwierdzone w badaniu endoskopowym oraz zmiany zapalne w zatokach stwierdzone w badaniu za pomocą tomografii komputerowej (TK) zatok przynosowych.

**Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzp)** jest zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych **trwającym ponad 12 tygodni**, charakteryzującym się występowaniem co najmniej dwóch z wymienionych poniżej czterech objawów, ale jednym z nich musi być jeden z podkreślonych objawów głównych:

- **upośledzona drożność nosa/blokada jam nosa,**
- **katar nosa (przedni/tylny),**
- ból/uczucie rozpięcia twarzoczaszki,
- zaburzenia/utrata węchu.

Dodatkowo w rozpoznaniu należy uwzględnić cechy zapalenia błony śluzowej nosa stwierdzone w badaniu endoskopowym oraz obustronne występowanie polipów i zmian zapalnych w zatokach stwierdzone w badaniu TK zatok przynosowych.

Najaktualniejszym dokumentem systematyzującym wiedzę z zakresu zapalenia zatok przynosowych, a tym samym ujednocającym schematy postępowania zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu ZZP, jest konsensus zaktualizowany w 2016 roku, pochodzący z 2007 roku, opublikowany przez Amerykańską Akademię Otolaryngologii – Chirurgii Głowy i Szyi (AAO-NS) (Rosenfeld i in. 2015).

Kluczowy dla planowania prawidłowej strategii leczenia okazał się podział na dwie grupy – PZZP bez polipów (**PZZPbp**) i PZZP z polipami (**PZZPzp**), ponieważ każdą z tych grup cechuje odmienny patomechanizm choroby. Pomimo ustalenia jakościowych i ilościowych różnic w morfologii błony śluzowej w obu rodzajach PZZP, nadal nie wiadomo, dlaczego do tych zmian dochodzi (Jankowski in. 2002).

Kliniczny podział zapaleń zatok przynosowych na przewlekłe zapalenia z polipami i bez polipów nie informuje, które komórki układu immunologicznego – neutrofile czy eozynofile – dominują w mechanizmie zapalenia. Z tego powodu zaproponowano inny podział PZZP, w zależności od rodzaju komórek zapalnych dominujących w zapalnie zmienionej błonie śluzowej. Wyróżniono dwie grupy:

- **neutrofilowe** przewlekłe zapalenia zatok przynosowych, które dominują w PZZPbp,
- **eozynofilowe** przewlekłe zapalenia zatok przynosowych, które dominują w PZZPzp.

#### **Neutrofilowe przewlekłe zapalenie zatok przynosowych**

Neutrofile są dominującymi komórkami napływowymi w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych bez polipów (PZZPbp), które rozwija się w następstwie zaburzeń wentylacji i perfuzji błony śluzowej lub niealergiczy (nieeozynofilowych) nieżytów nosa.

Neutrofile, nazywane też granulocytami obojętochłonnymi, są komórkami układu immunologicznego, wchodzi w skład krwinek białych (leukocytów) oraz powstają w szpiku kostnym. Ich rola w procesach immunologicznych polega na wychwytywaniu i niszczeniu patogenów, takich jak patogenne bakterie, wirusy czy grzyby.

W przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych z dominacją neutrofilów stwierdza się pogrubienie błony postawnej, przerost wydzielniczych komórek kubkowych, włóknienie warstwy podśluzowej. Pod wpływem długotrwałego zapalenia rzęski nabłonka oddechowego ulegają uszkodzeniu, a wielorzędowy nabłonek walcowaty może się przekształcić w nabłonek wielowarstwowy płaski. Na skutek uszkodzenia aparatu

śluzowo-rzęskowego dochodzi do zakażenia bakteryjnego – i tak zamyka się błędne koło patogeny tej postaci zapalenia. W neutrofilowym przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych stwierdza się zwiększone stężenia następujących mediatorów zapalenia:

IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  (czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$ ), GM-CSF (czynnik stymulacji granulocytów i makrofagów). Podobny profil mediatorów zapalnych obserwuje się w błonie śluzowej u chorych na ostre bakteryjne zapalenie zatok, dlatego przypuszcza się, że neutrofilowe przewlekłe zapalenie zatok rozwija się w następstwie przetrwałego ostrego zakażenia (Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004).

Trzeba wspomnieć, że istnieją również postaci PZZP z polipami w obrazie klinicznym, w których dominującymi komórkami w błonie śluzowej są neutrofile. Należy tu wymienić mukowiscydozę, wrodzone i nabyte zaburzenia ruchomości rzęsek i polip antrochoanalny. Te postaci zapalenia rozwijają się na skutek masywnego uszkodzenia nabłonka rzęskowego i są związane z zakażeniem bakteryjnym (Bachert i in. 2003).

#### **Eozynofilowe przewlekłe zapalenie zatok przynosowych**

W przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych z polipami (PZZPzp) dominującymi komórkami napływowymi są eozynofile, nazywane też granulocytami kwasochłonnymi. Są to komórki układu odpornościowego powstające w szpiku kostnym, wchodzące w skład leukocytów. Występują w krwiobiegu oraz w skórze i błonach śluzowych, np. układu pokarmowego czy oddechowego, gdzie pełnią funkcje ochronne przed patogenami zewnętrznymi. Neutralizują pasożyty wnikające do organizmu oraz biorą udział w reakcjach alergicznych. W sytuacji nieprawidłowego nagromadzenia eozynofili (pod wpływem różnych czynników) dochodzi do eozynofilii, np. tkankowej, kiedy to ich stężenie jest wielokrotnie większe niż stężenie w surowicy. Jeśli ta sytuacja nie zostanie odwrócona, może dojść do nieprawidłowej reakcji eozynofili z komórkami tuczными i zapoczątkowania reakcji alergicznej.

Wykazano, że nacieki eozynofilowe odpowiadają za tzw. zwyrodnienie polipowate błony śluzowej zatok przynosowych. Komórki nabłonka wielorzędowego walcowatego pod wpływem eozynofili ulegają spłaszczeniu, w warstwie podśluzowej zaczyna gromadzić się płyn bogaty w białka osocza i albuminy. W sytuacji spłaszczenia komórek nabłonka nagromadzony płyn z bie-

giem czasu, w skutek wzrostu ciśnienia, może spowodować uwypuklenia nabłonka – tak dochodzi do powstawania polipów.

W badaniach histopatologicznych wykazano, że największe skupiska eozynofików występują na szczycie polipa, pod warstwą nabłonka. Eozynofile za pośrednictwem swoich białek zasadowych (ang. *major basic protein*, MBP) pobudzają napływ jonów sodu Na<sup>+</sup>, a tym samym gromadzenie się płynu w warstwie podśluzowej. W następstwie tego elementy warstwy podśluzowej: naczynia i gruczoły wydzielnicze, ulegają atrofii. Ponadto występuje zanik drobnych włókien nerwowych.

W eozynofilowym przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych stwierdza się zwiększone stężenia następujących mediatorów reakcji zapalnej i chemokin: IL-1b, IL-3, IL-5, IL-8, IL-13, TNF-α, GM-CSF, białka RANTES (ang. *regulated on activation T-cell expressed and secreted*). Stwierdza się także zwiększoną ekspresję cząsteczek przylegania międzykomórkowego i naczyni oraz selektyn. Oprócz tego, niezależnie od współistnienia alergii, w polipach w błonie śluzowej stwierdza się duże stężenie histaminy, tryptazy oraz eozynofilowego białka kationowego (ang. *eosinophil cationic protein*, ECP) (Gołęwski, Wolanczyk-Medrała i Medrała 2006).

Wykazano, że w 65–90% przypadków PZZPzp głównymi komórkami zapalnymi są eozynofile (Bachert i in. 2003). Do eozynofilowych przewlekłych zapaleń zatok przynosowych należą następujące jednostki chorobowe: eozynofilowe przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami w przebiegu zespołu nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych z polipami, niealergiczne eozynofilowe grzybicze przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, ziarniniak eozynofilowy oraz alergiczny nieżyt nosa.

U 80% chorych na PZZPzp rozwija się co najmniej jedno zaostrzenie choroby, znacznie pogarszające jakość życia w ciągu 12 lat po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym, a co najmniej 50% tych chorych musi się w tym czasie poddać kolejnej operacji (Bachert i Holtappels 2015). Nie wiadomo, dlaczego różni chorzy tak różnie reagują na leczenie. Odpowiedź na to pytanie jest obecnie uwarunkowana nie tylko oceną kliniczną, wynikami badań endoskopowych czy TK zatok. Wymaga też podstawowej wiedzy o patomechanizmie stanów zapalnych, remodelingu tkanek i na podstawie tej wiedzy znajomości podziału PZZP na podtypy (endotypy). Dzięki wiedzy mole-

**Tabela I. Różnicowanie neutrofilowego i eozynofilowego przewlekłego zapalenia zatok przynosowych.**

	<b>Neutrofilowe PZZP</b>	<b>Eozynofilowe PZZP</b>
Zmiany histopatologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>– pogrubienie błony podstawnej</li> <li>– przerost komórek wydzielniczych kubkowych</li> <li>– włóknienie warstwy podśluzowej</li> <li>– uszkodzenie rzęsek</li> <li>– przekształcenie nabłonka wielorzędowego walcowatego w nabłonek wielowarstwowy płaski</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– spłaszczenie komórek nabłonka wielorzędowego walcowatego</li> <li>– gromadzenie płynu w warstwie podśluzowej</li> <li>– atrofia naczyń, gruczołów wydzielniczych, włókien nerwowych</li> </ul>
Mediatory zapalne	<ul style="list-style-type: none"> <li>IL-1</li> <li>IL-3</li> <li>IL-6</li> <li>IL-8</li> <li>TNF-α</li> <li>GM-CSF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IL-1β</li> <li>IL-3</li> <li>IL-5</li> <li>IL-8</li> <li>IL-13</li> <li>TNF-α</li> <li>GM-CSF</li> <li>białka RANTES</li> </ul>

kularnej można z większym prawdopodobieństwem zaplanować odpowiednie leczenie w konkretnym przypadku, określić skutki danej terapii oraz zastosować indywidualne programy terapeutyczne, oparte m.in. na przeciwciałach monoklonalnych dla cytokin lub ich receptorów.

U większości chorych na eozynofilowe PZZPp obserwuje się większą tendencję do nawrotów polipów po leczeniu operacyjnym, natomiast lepszą odpowiedź na leczenie zachowawcze glikokortykosteroidami podawanymi ogólnie (systemowo) w porównaniu z neutrofilowym PZZPp (Fokkens i in. 2012). Dlatego tak ważne jest właściwe zdiagnozowanie tego podtypu PZZPp przed leczeniem. Kryteriami klinicznym przemawiającymi za eozynofilowym PZZPp są: podwyższone miano eozynofiliów w surowicy, zajęcie procesem zapalnym zatok sitowych tylnych widoczne w obrazach TK zatok przynosowych oraz zaburzenia węchu lub anosmia (Sakuma i in. 2011).

W tabelach nr I i II zestawiono charakterystykę neutrofilowego i eozynofilowego przewlekłego zapalenia zatok przynosowych w odniesieniu do zmian histopatologicznych i mediatorów zapalnych oraz zestawienie jednostek klinicznych współwystępujących z tymi podtypami PZZP.

### ETIOPATOGENEZA PRZEWLEKŁYCH ZAPALEŃ ZATOK PRZYNOSOWYCH

Przyczyny powstawania przewlekłego stanu zapalnego błony śluzowej nosa i zatok przynosowych są złożone, a patomechanizm nie do końca poznany. W tabelach przedstawiono poznane i udowodnione mechanizmy/przyczyny PZZPbp (tabela III) oraz PZZPp (tabela IV) na podstawie metaanalizy i systematycznego przeglądu literatury dokonanej przez Orlandi i współpracowników w 2016 roku (Orlandi i in. 2016).

#### Przyczyny anatomiczne

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych powstaje w wyniku koincydencji kilku czynni-

ków: patofizjologicznych, środowiskowych i immunologicznych. Zgodnie z istniejącą teorią, czynniki te mogą ulec nasileniu w przypadkach odmienności w budowie anatomicznej bocznej ściany jamy nosa. Wariantami tych odmienności mogą być: nadmierne upowietrzenie komórek grobli nosa, małżowina nosowa puszkowa, obecność komórek Hallera, odmienności w budowie wyrostka haczykowatego, a także jego upowietrzenie i inne. Skrzywienie przegrody nosa może powodować upośledzenie wentylacji kompleksu ujściowo-przewodowego (Kantarci i in. 2004). Wymienione cechy budowy anatomicznej mogą się przyczyniać do zaburzeń wentylacji, a co za tym idzie – upośledzać transport śluzowo-rzęskowy. Na skutek nadmiernego nieprawidłowego zbliżenia powierzchni błony śluzowej sąsiadujących struktur dochodzi do ograniczenia przestrzeni powietrznych między tymi strukturami, np. w okolicy kompleksu ujściowo-przewodowego, co prowadzi do upośledzenia ruchomości, a nawet uszkodzenia rzęsek (Stammberger i Posawetz 1990). W przeszłości sformułowano teorię opartą na założeniu, że małżowina nosowa puszkowa może stanowić barierę fizyczną przed wnikaniem alergenów do okolicy kompleksu ujściowo-przewodowego, a tym samym może ograniczać rozwój PZZP na podłożu alergicznym. Teorię tę jednak odrzucono na podstawie badań Worralla i współpracowników (Worrall i in. 2015).

Zaobserwowano ponadto, że w przypadkach PZZP ze współistnieniem odmienności budowy anatomicznej bocznej ściany jamy nosa stwierdza się w badaniu histopatologicznym błony śluzowej nosa i zatok przynosowych nacieki neutrofilowe. Jest to następstwo nadkażenia bakteryjnego, będącego konsekwencją długotrwałego zapalenia spowodowanego hipoperfuzją tkanek (Gwaltney, Jones i Kennedy 1995).

#### Biofilm

Biofilm to wysoce zorganizowana i wyspecjalizowana grupa bakterii, tworząca skomplikowa-

Tabela II. Kliniczne postaci neutrofilowego i eozynofilowego PZZP.

Neutrofilowe PZZP	Eozynofilowe PZZP
Bakteryjne PZZPbp Nabyte zaburzenia odporności Zębopochodne ZZP Zespoły zaburzeń ruchomości rzęsek Reakcja wokół ciała obcego	Eozynofilowe PZZPp PZZPp z nadwrażliwością na NLZP Alergiczne grzybicze ZZPp Niealergiczne eozynofilowe grzybicze PZZP Ziarniniak eozynofilowy Alergiczny nieżyt nosa

**Tabela III. Poznane i udowodnione mechanizmy/przyczyny PZZP bez polipów nosa (Orlandi i in. 2016).**

Mechanizm/przyczyna	Komentarz
Odmienności budowy anatomicznej	Sprzeczne dane, odmienności budowy anatomicznej zatok nie odgrywają udowodnionej roli w patogenezie PZZPbp
Skrzywienie przegrody nosa	
Biofilm	Różne metody badania; brak wystarczających dowodów klinicznych
Mikrobiom	Nie ma wystarczających dowodów klinicznych
Zaburzenia bariery nabłonkowej i rzęsek	Zmieniają funkcje mechaniczne i immunologiczne, ale brak wystarczających danych klinicznych
Alergia	Testy alergologiczne uważa się za opcję diagnostyczną; dowód klasy D
Superantygeny	Brak wystarczających dowodów klinicznych
Grzyby	Możliwe, że nasilają odpowiedź immunologiczną, ale ich znaczenie sprawcze nie jest pewne
Niedobory odporności	Niedocenione są pierwotne niedobory odporności jako przyczyna PZZPbp, zwłaszcza w przypadku opornego PZZPbp; niepewne dane kliniczne; dowód klasy C
Wrodzone niedobory odporności	Analizowano różne czynniki/mediatory immunologiczne; brak wystarczających dowodów
Czynniki genetyczne	Wiele potencjalnych genów, często w heterogenicznych populacjach
GERD*	Dowód klasy B, ale działanie sprawcze jest niepewne
Zapalenie kości	Manifestacja zmian zapalnych w opornym PZZPbp, ale działanie sprawcze jest niepewne; dowód klasy C
Niedobór witaminy D	Stężenie w surowicy nie ma związku z PZZPbp, palenie tytoniu zmniejsza miejscowe i ogólne stężenie wit. D u chorych na PZZPbp; dowód klasy C

\*GERD – ang. *gastro-esophageal reflux disease*, refluks żołądkowo-przełykowy

ną architektonicznie i funkcjonalnie społeczność (Kolter i Greenberg 2006). Biofilmy tworzą się na powierzchni błony śluzowej lub na powierzchni materiałów nieorganicznych pod warunkiem, że znajdują tam odpowiednie warunki do życia.

Zarówno bakteryjne, jak i grzybicze biofilmy występują niemal w każdym miejscu organizmu, ale przede wszystkim tam, gdzie toczy się przewlekły proces zapalny o etiologii zakaźnej.

Biofilm bakteryjny jest tworem powstałym w wyniku łączenia się mikrokolonii komunikujących się ze sobą bakterii, które wytwarzają polisacharydową macierz. Pomiędzy koloniami bakterii kanałami przepływa ciecz, która dostarcza im substancje odżywcze i usuwa produkty przemiany materii oraz toksyny (Kolter i Greenberg 2006). Taka struktura minimalizuje zapotrzebowanie na składniki odżywcze oraz usprawnia komunikację między mikrokoloniami. Okresowo pojedyncze bakterie odłączają się od kolonii, co

umożliwia wymianę materiału genetycznego z innymi bakteriami, przede wszystkim genów odporności na antybiotyki. Ponadto otaczająca kolonie macierz polisacharydowa stanowi fizyczną i chemiczną barierę przed czynnikami zewnętrznymi, takimi jak m.in. komórki odpornościowe gospodarza czy antybiotyki. W wyniku pobudzenia reakcji obronnej gospodarza dochodzi do aktywacji komórek układu odpornościowego, które są mało skuteczne wobec biofilmu, ale toksyczne dla własnych tkanek, co nasila przewlekły proces zapalny (Kolter 2010). Cryer i współpracownicy w 2010 roku (Cryer i in. 2004) zwrócili uwagę na istnienie biofilmu na błonie śluzowej zatok przynosowych u pacjentów operowanych z powodu PZZP i PZZPzp. Od tego czasu trwają badania nad ich rolą w patogenezie PZZP. Wobec faktu, że biofilm wykazano również na błonie śluzowej zatok przynosowych u zdrowej populacji, pod znakiem zapytania stanęła hipoteza, że stanowi on główną przyczynę PZZ

**Tabela IV. Poznane i udowodnione mechanizmy/przyczyny PZZP z polipami nosa (Orlandi i in. 2016).**

Mechanizm/przyczyna	Komentarz
Odmienności budowy anatomicznej, skrzywienie przegrody nosa	Sprzeczne dane, nie udowodniono roli odmienności budowy anatomicznej zatok w patogenezie PZZPzp
Biofilm	Brak wystarczających dowodów klinicznych
Mikrobiom	Brak wystarczających dowodów klinicznych
Zaburzenia bariery nabłonkowej i rzęsek	Brak wystarczających dowodów klinicznych
Alergia	Pomimo wspólnych objawów z PZZPzp sprzeczne dane kliniczne; dobrze zaprojektowane przyszłe badania być może udowodnią związek; dowód klasy D
Nadwrażliwość na NLPZ*	U niektórych chorych NLPZ wywołują PZZPzp; dowód klasy D
Superantygeny	Badania <i>in vitro</i> i inne wykazały, że odgrywają znaczącą rolę w patogenezie PZZPzp
Grzyby	Możliwe, że wywołują zwiększoną odpowiedź immunologiczną w PZZPzp, ale działanie sprawcze jest niepewne
Niedobory odporności	Sprzeczne dane kliniczne, zaleca się testy w opornym PZZPzp; dowód klasy
Wrodzone niedobory odporności	Sprzeczne dane kliniczne
Czynniki genetyczne	Podstawy genetyczne inne niż dla PZZPbp, wiele genów włączono do protokołu ICAR:RS**
GERD***	Dowód klasy B, ale działanie sprawcze jest niepewne
Zapalenie kości	Manifestacja zmian zapalnych w opornym PZZPzp, ale działanie sprawcze jest niepewne; dowód klasy
Niedobór witaminy D	Niedobór wit. D koreluje ze stopniem nasilenia PZZPzp; dowód klasy C

\* NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

\*\* ICAR:RS – International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive (Orlandi i in. 2016)

\*\*\*GERD – *gastro-esophageal reflux disease*, refluks żołądkowo-przełykowy

(Mladina i in. 2010). Wysłunięto także przypuszczenie, że nieaktywny biologicznie, „niepatogenny” biofilm u osób klinicznie zdrowych może być skutkiem przebytego w przeszłości zakażenia w warunkach prawidłowych mechanizmów obronnych, nie zaś przyczyną obecnie istniejącego zakażenia (Foreman, Jervis-Bardy i Wormald 2011). W bazie Cochrane znajduje się kilkanaście publikacji (referujących badania z grupą kontrolną) dotyczących roli biofilmów bakteryjnych w patofizjologii PZZP. Nie znaleziono natomiast żadnej metaanalizy na ten temat. Przedstawione badania dotyczą głównie wpływu biofilmu na patogenezę PZZP oraz skuteczności eradykacji biofilmu z błony śluzowej nosa (Lee, Humphreys i in. 2017). Bezsprzecznie niezbędne są dalsze badania na ten temat, co potwierdza metaanaliza Orlandiego i współpracowników oraz przegląd literatury Mahdavinia i współpra-

cowników, oba z 2016 roku (Orlandi i in. 2016, Mahdavinia i in. 2016).

#### Zapalenie kości

Zapalenie kości (*osteitis*) stanowi kolejny czynnik etiologiczny PZZP. Z powodu wyjątkowej budowy anatomicznej i histologicznej zatok przynosowych, występowania *mucoperiosteum*, a tym samym bezpośredniego kontaktu różnej grubości nabłonka wielorzędkowego walcowatego z kośćmi, dochodzi do indukcji stanu zapalnego na powierzchni kości poprzez mediatory stanu zapalnego obecne w błonie śluzowej. Bakterie, wirusy i inne patogeny mogą oddziaływać na błonę śluzową i indukować ją do wytwarzania mediatorów stanu zapalnego, takich jak cytokiny, leukotreiny i prostaglandyny. Mechanizm tego zapalenia jest inny niż klasycznego zapalenia szpiku kostnego, gdzie mamy do czynienia

z czynnikiem zakaźnym bezpośrednio w szpiku. W przypadku ścian zatok przynosowych jest to powierzchowne ich zapalenie, które początkowo przybiera postać zmian osteolitycznych, a następnie, z upływem czasu trwania przewlekłego stanu zapalnego, zmian sklerotycznych w kości (Meltzer i in. 2004).

#### **Wrodzone i nabyte dysfunkcje nabłonka wielorzędowego urzęsionego**

Pierwotna dyskineza rzęsek jest chorobą o podłożu genetycznym, dziedziczną autosomalnie recesywnie. Polega na uszkodzeniu budowy rzęsek w nabłonku urzęsionym – uszkodzeniu ramion dyneinowych, uszkodzeniu szprych promienistych, braku centralnych mikrotubul w rzęsce i innych dysfunkcjach. W wyniku dysfunkcji rzęsek dochodzi do upośledzenia transportu śluzowo-rzęskowego, a co za tym idzie – do nawracających zapaleń górnych dróg oddechowych, takich jak PZZP, przewlekłe zapalenie ucha środkowego czy nawracające zapalenie oskrzeli. Rzadziej występującą odmianą pierwotnej dyskinezy rzęsek jest zespół Kartagenera, charakteryzujący się, oprócz uszkodzenia rzęsek, rozszerzeniami oskrzeli oraz współistnieniem odwrócenia trzewi (Andrews 1949).

Nabyte dysfunkcje nabłonka urzęsionego powstają w wyniku działania takich czynników wewnętrznych, jak zakażenia, zaburzenia immunologiczne, w tym alergię, zaburzenia hormonalne, oraz czynników zewnętrznych, np. dymu papierosowego, wirusów, urazów mechanicznych,  $\alpha$ -adrenomimetyków czy radioterapii. Na skutek ich działania dochodzi do przejściowego lub trwałego uszkodzenia rzęsek. Na przykład po wypaleniu jednego papierosa dochodzi do zahamowania ruchu rzęsek błony śluzowej nosa i zatok przynosowych na 15 minut. Zahamowanie naturalnych mechanizmów sprzyjających oczyszczaniu jam nosa i zatok przynosowych może prowadzić do kontaminacji i zalegania toksyn bakteryjnych, toksyn grzybiczych, pyłów z zanieczyszczonego powietrza, co w konsekwencji sprzyja powstawaniu przewlekłej reakcji zapalnej prowadzącej do powstania PZZP.

#### **Alergia i astma**

Związek alergii i astmy z występowaniem PZZP do dzisiaj budzi wiele kontrowersji. Badacze nie są zgodni co do tego, czy alergia i astma predysponują do rozwoju PZZP. Stewart i współpracownicy udowodnili, że chorzy na PZZP z towarzyszącą alergią prezentują bardziej nasilone objawy kliniczne, wyrażone m.in. w skali SNOT-22, w porównaniu z chorymi bez alergii, którzy

prezentują podobne zmiany w obrazach TK (Stewart i in. 2000). McNally i współpracownicy wykazali, że ponad połowa badanych chorych (grupa 200 pacjentów) z PZZP miała jednocześnie objawy alergicznego nieżytu nosa (ANN), a pacjenci ci byli skutecznie leczeni zachowawczo przeciwalergicznie (McNally, White i Kaliner 1997). Wielu badaczy wiąże współwystępowanie PZZP z alergią, ale ze względu na fakt, że badania tego związku przeprowadzono na niewielkiej liczbie pacjentów, do dzisiaj nie udowodniono związku przyczynowo-skutkowego między tymi dwoma schorzeniami.

Związek alergii i PZZP wydaje się bardziej prawdopodobny. Według różnych autorów, od 0,5–4,5% (Karlsson i Holmberg 1994) do 25,6% (Kern i Schenck 1933) alergików prezentuje objawy PZZP z polipami. Istnieją również doniesienia zaprzeczające takiej zależności. W badaniach Caplin i współpracowników (1971), Drake-Lee i współpracowników (1984) oraz Settipane (1996) alergia w przypadkach PZZPp współwystępowała na poziomie populacyjnym i nie stwierdzono statystycznie częstszego występowania alergii u chorych na PZZPp w porównaniu z osobami bez PZZPp (Drake-Lee i in. 1984, Caplin, Haynes i Spahn 1971, Settipane 1996).

W wyniku przewlekłego lub sezonowego ANN dochodzi do obrzęku błony śluzowej, co może doprowadzić do zaburzeń wentylacji zatok przynosowych oraz upośledzenia drenażu wydzieliny, a co za tym idzie – do rozwoju przewlekłego zapalenia (Calhoun 1992). Istnieje bezsprzeczna korelacja między występowaniem alergii a stopniem nasilenia zapalenia zatok. Zmiany zapalne błony śluzowej zatok przynosowych potwierdzone w obrazach TK częściej obserwuje się u pacjentów z ANN w porównaniu z pacjentami bez ANN (Krouse 2000, Ramadan i in. 1999). Tan i współpracownicy (2011) oraz Van Dishoeck i współpracownicy (1957) podają, że częstość występowania ANN wynosi 40–84% u chorych na PZZPbp (Van Dishoeck i Franssen 1957), Tan i in. 2011). Emanuel i Shah w 2000 roku oraz Newman i współpracownicy w 1994 roku wykazali, że w obrazach TK zatok przynosowych ok. dwa razy więcej chorych na ANN ma zmiany zapalne w zatokach w porównaniu ze zdrową populacją (Emanuel i Shah 2000, Newmani i in. 1994).

Metaanaliza Orlandiego i współpracowników z 2016 roku potwierdza, że w patomechanizmie obu schorzeń wewnątrzkomórkowe szlaki sygnałowe uruchamiane podczas odpowiedzi immunologicznej pokrywają się. Jednak sprzeczne



dane z piśmiennictwa nie pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie, że atopia przyczynia się do powstawania polipów nosa (Orlandi i in. 2016). Zarówno w bazie Cochrane, jak i w bazie PubMed nie ma randomizowanych badań z grupą kontrolną potwierdzających związek alergii ze zwiększonym ryzykiem występowania PZZPbp ani badań potwierdzających, że leczenie alergii zmienia przebieg PZZP, natomiast odnotowano korzyść z wykonywania testów alergologicznych i konsultacji alergologicznej w przypadku chorych na PZZPbp (Orlandi i in. 2016).

W badaniach ankietowych przeprowadzonych losowo na grupie 52 000 dorosłych Europejczyków częstość występowania astmy (5,1–16,8%) była silnie skorelowana z występowaniem PZZPzp (Jarvis i in. 2012). Astmę odnotowano u 2–38% pacjentów z PZZPbp, u 2–66% pacjentów z PZZPzp i aż u 68–91% pacjentów z PZZPzp opornym na leczenie (Batra, Tong i Citaridi 2013). Hakansson i współpracownicy (2014) oraz Tan i współpracownicy (2013) zwrócili także uwagę, że astma jest często niedodiagnozowana u chorych na PZZP (Hakansson i in. 2014), Tan i in. 2013).

W badaniach Dixona i współpracowników przeprowadzonych w grupie 2500 chorych na astmę 51% badanych prezentowało objawy PZZP, co wiąże się ze złym rokowaniem i większą liczbą zaostrzeń astmy (Dixon i in. 2006). Natomiast w retrospektywnej analizie danych Benningera i współpracowników z 2014 roku, obejmującej ponad 9100 pacjentów, u których przeprowadzono leczenie chirurgiczne zatok przynosowych, stwierdzono, że współistnienie astmy wiąże się ze zwiększoną liczbą operacji zatok, zwiększoną liczbą wizyt ambulatoryjnych oraz wydłużonym czasem hospitalizacji pacjentów w porównaniu z pacjentami chorymi na PZZP bez astmy (Benninger i Holy 2014).

#### **Zespół nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne**

Związek astmy z polipami nosa oraz zespołem nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), nazywanym również triadą aspirynową bądź triadą Samtera (ang. *aspirin-exacerbated respiratory disease*, AERD), został udowodniony już przed laty (Samter i Beers 1967, Settipane i Chafee 1977). Wiadomo, że u 14,9–21% chorych na ciężką postać astmy oraz u 8,7% pacjentów z PZZPzp występuje nadwrażliwość na NLPZ (Rajan i in. 2015). U podłoża procesu zapalnego zatok przynosowych w przebiegu nadwrażliwości na NLPZ leży aktywacja komórek tucznych, eozynofiliów i bazofilów.

Komórki te wydzielają duże ilości leukotrienów, histaminy, tryptazę, prostaglandynę D2 (PGD2) i rozszerzają naczynia krwionośne. Mechanizm tej postaci nadwrażliwości na NLPZ nie ma charakteru immunologicznego tylko metaboliczny. Szczeklik i współpracownicy udowodnili, że jego istotą są farmakologiczne właściwości aspiryny i innych NLPZ, mianowicie zdolność hamowania cyklooksygenazy (COX) – enzymu przekształcającego kwas arachidonowy w prostaglandyny (PG), tromboksany i prostacykliny (Szczeklik, Gryglewski i Czerniawska-Mysik 1975). Według „hipotezy cyklooksygenazowej” hamowanie COX-1 przez NLPZ wyzwała u chorych mechanizmy, które prowadzą do ataku astmy lub innych zaburzeń czynności dróg oddechowych, w tym również do powstawania polipów nosa. Wysłunięto przypuszczenie, że u tych chorych kwas acetylosalicylowy, hamując ochronne działanie PGE2, może prowadzić do aktywacji procesów zapalnych, w tym do zwiększenia wytwarzania cysteinyl-leukotrienów (Cys LT).

Poza stwierdzaną nadprodukcją leukotrienów, u chorych z nadwrażliwością na NLPZ występuje nadwrażliwość na Cys LT, co objawia się nadekspresją receptorów dla tych lipidów (Cys LTreceptors). Pomimo że zarówno u pacjentów z polipami, jak i chorych na astmę w obrazie histopatologicznym błony śluzowej zatok przynosowych dominują nacieki z eozynofiliów (granulocytów kwasochłonnych), podobnie jak w ANN, obraz kliniczny tych jednostek chorobowych znacznie się od siebie różni.

U pacjentów z rozpoznaniem zespołu nadwrażliwości na NLPZ obserwuje się bardziej nasilone objawy PZZPzp i dużo częściej występuje anosmia w porównaniu z pacjentami z PZZPzp bez nadwrażliwości na NLPZ; obserwuje się u nich także bardziej nasilone zmiany zapalne w zatokach, potwierdzone w badaniu obrazowym TK. Chorzy ci gorzej reagują na leczenie operacyjne zatok (ESS) i szybciej obserwuje się u nich odrost polipów w razie dalszego przyjmowania NLPZ, które znajdują się również w wielu produktach spożywczych. Aktualnie trwają badania nad skutecznością działania przeciwciał monoklonalnych w tej jednostce chorobowej (Ortiz i in. 2006).

#### **Superantygen *Staphylococcus aureus***

*Staphylococcus aureus* (gronkowiec złocisty) powszechnie kolonizuje błonę śluzową jamy nosa. W badaniach populacyjnych kolonizacja jamy nosa metycylinowrażliwym gronkowcem złocistym (MSSA) sięga od 23 do 70%. *S. aureus* wytwarza egzotoksyny określane jako superan-

tygeny, które mają wielokrotnie silniejsze właściwości niż typowe antygeny. Poznano ok. 20 egzotoksyn tego patogenu. Poprzez prezentację antygenów superantygeny z dużo większą siłą aktywują limfocyty T pomocnicze (Th1) gospodarza. W wyniku tego procesu dochodzi do nadprodukcji przez limfocyty Th1 czynników i cytokin prozapalnych, takich jak IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, TNF- $\alpha$ , które m.in. pobudzają limfocyty B do wytwarzania swoistych poliklonalnych przeciwciał IgE (Bernstein i in. 2003). W czasie rozwoju i trwania procesu zapalnego w tkance dochodzi do zwiększenia liczby eozynofiliów, które przez wytwarzane przez siebie swoiste białka uszkodzają komórki nabłonka. Superantygeny na drodze reakcji alergicznej indukują odpowiedź zależną od swoistych IgE, których zwiększone stężenie obserwuje się również w eozynofiliowym zapaleniu błony śluzowej nosa. Konsekwencją tego może być powstawanie PZZPzp (Van Zele i in. 2004, Bachert i in. 2010). Nie udowodniono roli pojedynczego, konkretnego superantygeny w patogenezie PZZP (Heymans i in. 2010), natomiast wyniki wielu badań immunologicznych, mikrobiologicznych i biochemicznych pozwalają przypuszczać, że istnieje związek między działaniem superantygeny *S. aureus* a powstawaniem PZZPzp (Huvenne i in. 2010, Xu i McCormick 2012). Potwierdza to metaanaliza Ou i współpracowników, w której wykazano, że obecność superantygeny *S. aureus* koreluje ze stopniem nasilenia PZZPzp określonym w skali zaawansowania zmian zapalnych w zatokach przynosowych w obrazach TK wg Lund-Mackaya (Ou i in. 2014).

### Zaburzenia odporności

Pierwotne i wtórne zaburzenia odporności mogą predysponować do rozwoju PZZP i są związane z niedostateczną reakcją komórkową lub humoralną układu odpornościowego na endogenne lub egzogenne antygeny.

Genetycznie uwarunkowane pierwotne niedobory odporności, występujące znacznie rzadziej niż wtórne niedobory odporności, często manifestują się już od urodzenia uporczywymi nawracającymi zakażeniami górnych i dolnych dróg oddechowych. Najczęściej są one związane z niedoborami odpowiedzi humoralnej, z deficytem immunoglobulin A, G i M (IgA, IgG, IgM) (Orange i in. 2012).

Najczęściej występującymi niedoborami odporności są zaburzenia wtórne (nabyte). Wynikają one np. z przewlekłego stresu, niedożywienia, stosowanej immunosupresji, w tym długotrwałej steroidoterapii. Wtórne zaburzenia

odporności mogą być również konsekwencją zakażeń, w tym zakażeń wirusami HIV, HSV1, HSV2, wirusem Ebsteina-Barr. Z powodu PZZP (Ortiz i in. 2006) cierpi ok. 50% chorych po przeszczepieniu szpiku kostnego, a 30–68% pacjentów zakażonych wirusem HIV ma objawy PZZP (Zurlo i in. 1992).

U chorych na PZZP niepoddających się prawidłowemu leczeniu prowadzonemu zgodnie z aktualną wiedzą oraz u pacjentów z częstymi zaostrzeniami PZZP należy zawsze brać pod uwagę współistnienie niedoborów odporności. Chorzy ci są szczególnie predysponowani nie tylko do zakażeń bakteryjnych, lecz także do dużo groźniejszych i trudniejszych do wyleczenia grzybiczych zapaleń zatok przynosowych.

### Rola witaminy D3 w patofizjologii PZZP

Istnieje wiele bezsprzecznych dowodów na przeciwzapalne działanie witaminy D3 (kalcytriolu), opublikowanych w ostatnich przeglądach literatury (Wang i in. 2017, Ali i Nanji 2017).

Jedną z teorii patofizjologii PZZP jest immunomodulujące działanie witaminy D3 w określonych miejscach w komórce, co za tym idzie również w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych. Istnieje coraz więcej dowodów na związek stężenia witaminy D3 w surowicy oraz polimorfizmu genów kodujących enzymy uczestniczące w metabolizmie witaminy D3 z występowaniem przewlekłych chorób zapalnych, autoimmunologicznych i nowotworowych. W bazie Cochrane do 2017 roku opublikowano zaledwie dwa artykuły traktujące o wpływie witaminy D3 na patofizjologię PZZP. Jeden z nich dotyczy immunomodulującego wpływu witaminy D3 na przebieg PZZP, drugi zajmuje się suplementacją witaminą D3 w tym schorzeniu.

Watanabe i współpracownicy w 2012 roku udowodnili pozytywny wpływ suplementacji witaminą D3 na zwiększenie stężenia mediatorów odpowiedzi immunologicznej w błonie śluzowej nosa, takich jak katelicydyny, ludzka defensyna  $\beta$  czy białko LC3A (ang. *light chain 3 alpha*) (Watanabe i in. 2012).

Sansoni i współpracownicy w 2015 roku opublikowali badania dotyczące korelacji pomiędzy stężeniem całkowitej witaminy D3 w surowicy a ekspresją różnych molekuł immunologicznych w błonie śluzowej nosa u chorych na PZZPbp i PZZPzp. W grupie pacjentów z PZZPbp nie stwierdzili jakiegokolwiek korelacji.

Natomiast u chorych na PZZPzp z mniejszym stężeniem całkowitej witaminy D3 wykazali statystycznie istotnie większą ekspresję RANTES i  $\beta$ -FGF (Sansoni i in. 2015). Ich badania po-

twierdzącą związek niedoboru witaminy D3 z patogenezą PZZPzp.

W bazie PubMed z okresu 2008–2017 znajduje się około 20 publikacji dotyczących roli witaminy D3 w etiopatogenezie PZZP oraz jeden przegląd systematyczny z metaanalizą. Publikacje te, podobnie jak doniesienia w bazie Cochrane, dotyczą przede wszystkim kwestii, czy stężenie całkowitej witaminy D3 koreluje z występowaniem PZZP oraz z nasileniem jego przebiegu.

Akbar i współpracownicy (2011) wskazują w swojej pracy na immunomodulujący wpływ witaminy D3, polegający na zmniejszaniu stanu zapalnego w patomechanizmie PZZP (Akbar i Zacharek 2011).

Shahangian i Schlosser (2016) zwracają uwagę na prewencyjne działanie witaminy D3 w przypadkach przewlekłego zakażenia w patogenezie PZZPzp (Shahangian i Schlosser 2016).

Mulligan i współpracownicy w trzech swoich publikacjach wykazali związek pomiędzy stężeniem witaminy D3 a faktem występowania polipów nosa. Pacjenci z PZZPzp oraz chorzy na alergiczne grzybicze ZZP (AGZZP) mieli niższe stężenie całkowitej witaminy D3 w surowicy w porównaniu z pacjentami z PZZPbp i z grupy kontrolnej (Mulligan i in. 2011, Mulligan i in. 2012, Mulligan i in. 2014).

Tę zależność potwierdzili również w prospektywnych badaniach z grupą kontrolną Wang i współpracownicy (Wang i in. 2013).

Jedynie w pracach Schlosser i współpracowników (2014) oraz Wang i współpracowników (2013) brano pod uwagę korelację stężenia całkowitej witaminy D3 ze stopniem nasilenia zapalenia zatok przynosowych w skali Lund-Mackaya. Badacze znaleźli odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy stężeniem witaminy D3 a punktacją w tej skali.

U pacjentów z PZZP zaobserwowali, że im mniejsze było stężenie witaminy D3, tym bardziej nasilony był proces zapalny zatok przynosowych (Wang i in. 2013, Schlosser i in. 2014).

Bardzo ciekawe wydają się wyniki polskich badaczy z Wrocławia nad miejscowym zastosowaniem analogów witaminy D na błonę śluzową nosa w hodowli *in vitro*. Rostkowska-Nadolska i współpracownicy w trwających 4 lata badaniach (2008–2012) wykazała, że zastosowanie kalcytriolu w hodowli fibroblastów pochodzących z polipów nosa zmniejsza ich proliferację (Rostkowska-Nadolska i in. 2007), a jednocześnie zmniejsza w nich syntezę IL-6 i IL-8 (Rostkowska-Nadolska i in. 2010).

Ponadto ci sami badacze wykazali, że analogi witaminy D zastosowane w hodowli fibrobla-

stów pochodzących z polipów nosa zmniejszają ekspresję białek RANTES i eotaksyny, co koresponduje z wynikami Wanga i współpracowników (Wang i in. 2015). Zauważono ponadto, że analogi witaminy D dodane do hodowli fibroblastów pochodzących z polipów nosa działały synergistycznie z budezonidem (zastosowanym również miejscowo), zmniejszając ekspresję białek RANTES w tej hodowli (Fraczek i in. 2012).

## DIAGNOSTYKA PRZEWLEKŁYCH ZAPALEŃ ZATOK PRZYNOSOWYCH

Podstawowym badaniem niezbędnym przed postawieniem diagnozy PZZP jest dokładne badanie podmiotowe. Kluczowe znaczenie ma ustalenie głównych i dodatkowych dolegliwości: zaburzeń drożności nosa, kataru nosa (przedniego, tylnego), zaburzeń węchu, bólu/rozpierzania twarzoczaszki, bólu głowy oraz czasu ich trwania. W każdym przypadku dokładne przedmiotowe badanie laryngologiczne należy uzupełnić badaniem endoskopowym jam nosa.

W przypadku pacjentów z podejrzeniem alergii wskazana jest konsultacja alergologiczna oraz testy skórne (ang. *prick-test*, *patch-test*), a w przypadku nietolerancji pokarmowej – stosowne testy.

W badaniu endoskopowym jam nosa ocenie podlega budowa anatomiczna i morfologia błony śluzowej. Należy ocenić wielkość polipów (lub stwierdzić ich brak) oraz rodzaj wydzieliny. W standaryzacji oceny endoskopowej pomocna jest

**Tabela V. Skala oceny endoskopowej jam nosa wg Lund-Kennedy'ego (Lund-Kennedy scoring system) (Lund i Kennedy 1997).**

	Jama nosa	
	Prawa	Lewa
Polipy	(0, 1, 2)	
Obrzęk	(0, 1, 2)	
Wydzielina	(0, 1, 2)	
Suma punktów:		
Polipy:	0 – brak, 1 – ograniczone do przewodu nosowego środkowego, 2 – w przewodzie nosowym wspólnym	
Obrzęk:	0 – brak, 1 – niewielki, średni obrzęk, 2 – polipowato zmieniona błona śluzowa	
Wydzielina:	0 – brak, 1 – śluzowa, 2 – gęsta, ropna	

skala oceny endoskopowej jam nosa Lund-Kennedy'ego (**tabela V**).

Do rozpoznania PZZP w początkowym okresie terapii nie są wymagane badania obrazowe, takie jak np. rtg zatok, tomografia komputerowa (TK) zatok czy rezonans magnetyczny (MR).

## **LECZENIE PRZEWLEKŁYCH ZAPALEŃ ZATOK PRZYNOSOWYCH**

### **Leczenie zachowawcze**

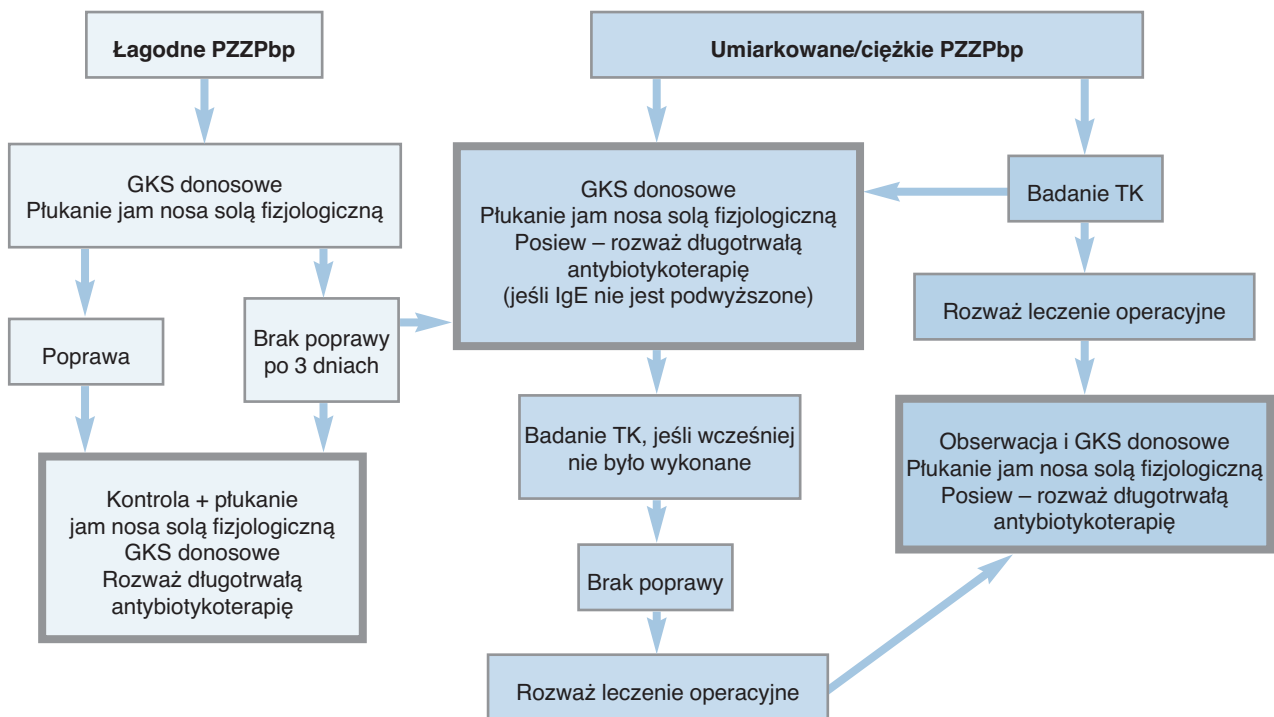
Poprawa jakości życia chorych (ang. *health-related quality of life*, HRQL) jest głównym celem leczenia PZZP. Cel ten można osiągnąć przez eliminację lub zmniejszenie stanu zapalnego błony śluzowej zatok przynosowych, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia obrzęku i lepszej wentylacji jam nosa i zatok, a tym samym – do przywrócenia transportu śluzowo-rzęskowego. W konsekwencji dochodzi do naturalnej eradykacji zakażeń bakteryjnych i zmniejszenia ryzyka zaostrzeń. Zastosowane leczenie zależy od stopnia nasilenia objawów oraz postaci PZZP, z uwzględnieniem jego neutrofilowego lub eozynofilowego charakteru. W zaostrzeniach PZZP zaleca się takie same postępowanie jak w przypadku OZZ. Lekami pierwszego rzutu są glikokortykosteroidy (GKS) stosowane donosowo lub – w zaostrzeniach choroby (przy braku przeciwwskazań i po wyważeniu zysków i strat) – doustnie. Skuteczność działania GKS stosowanych donosowo została pozytywnie zaopiniowana w randomizowanych badaniach z grupą kontrolną, dotyczących zarówno chorych na PZZP z polipami, jak i bez polipów, przez Europejskie Towarzystwo Rynologiczne (ERS) oraz AAO-HNS – Amerykańską Akademię Otolaryngologii – Chirurgii Głowy i Szyi (Kishore i Misra 2007, Kalish i in. 2009).

Orlandi i współpracownicy (2017) podjęli próbę usystematyzowania dotychczasowej wiedzy na temat skuteczności stosowania GKS donosowo. W przeglądzie literatury (łącznie ok. 2800 badań) nie znaleziono wystarczających dowodów na poprawę jakości życia pacjentów z PZZP stosujących GKS donosowo. Ponadto nie znaleziono dowodów na istotną klinicznie poprawę, jeśli chodzi o zaawansowanie zapalenia zatok mierzone stopniem nasilenia objawów. Chorzy na PZZP leczeni GKS donosowymi w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykazywali umiarkowane zmniejszenie takich objawów, jak wyciek z nosa, utrata węchu, ból twarzoczaszki/uczucie rozpierania w rzucie zatok, natomiast znacznie częściej występowały w ich grupie krwawienia z nosa. W kolejnym przeglądzie

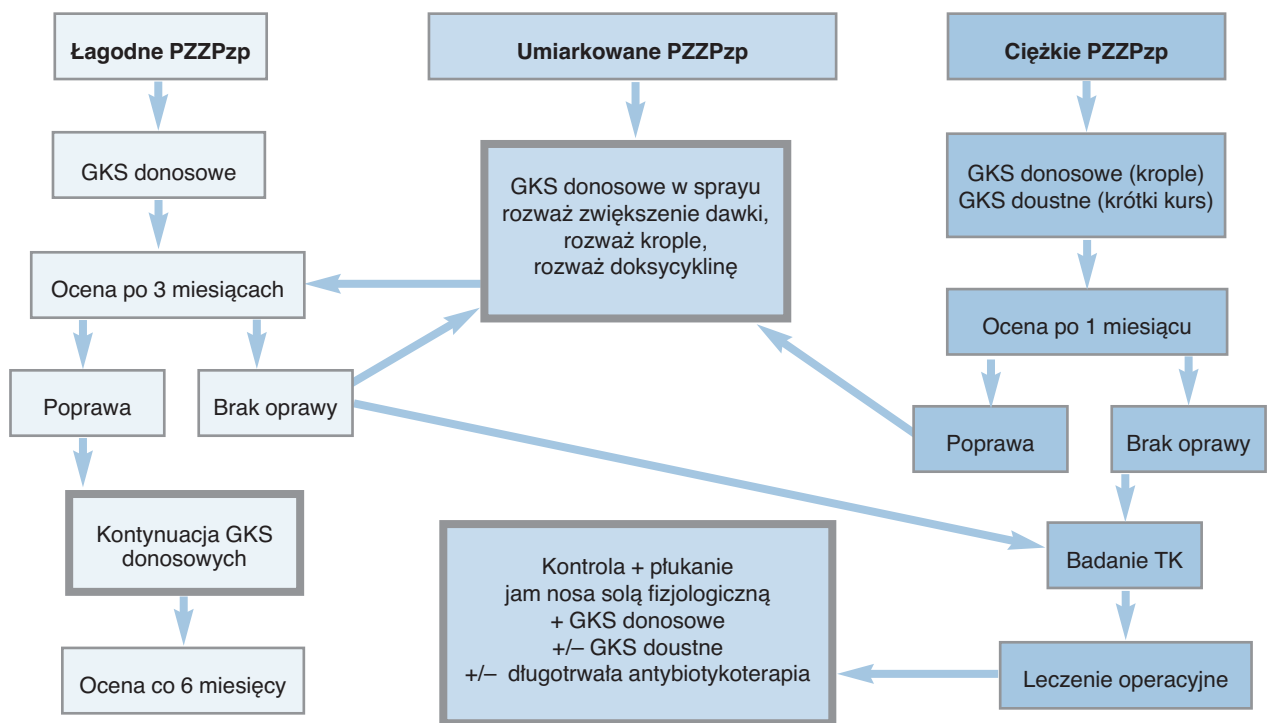
literatury z bazy Cochrane (ok. 900 pacjentów) analizowano różne rodzaje GKS podawanych donosowo i różne formy ich podawania (aerozol *versus* krople) i nie stwierdzono różnic w skuteczności ich działania, ale dowody kliniczne, które w tej analizie brano pod uwagę, były niewystarczające. Ponadto nie znaleziono wystarczających dowodów na to, że zwiększenie dawki donosowego GKS poprawia jego skuteczność kliniczną. Znaleziono natomiast dowody na zwiększone ryzyko krwawień z nosa na skutek zwiększenia dawki GKS. Podkreślono brak wystarczającej wiedzy na temat skuteczności GKS w PZZP w przeciwieństwie do dobrze udokumentowanej skuteczności GKS w terapii ANN (Orlandi in. 2017). Terapię GKS uzupełnia się irygacją nosa fizjologicznym roztworem soli oraz antybiotykoterapią (w tym długoterminową), a w razie wskazań – także lekami przeciwalergicznymi. Harvey i współpracownicy opublikowali w 2007 roku w bazie Cochrane przegląd piśmiennictwa na temat skuteczności płukania jam nosa roztworami soli (NaCl) w leczeniu PZZP, który został zaktualizowany przez Chonga i współpracowników w 2016 roku (Chong i in. 2016). Harvey i współpracownicy oprócz pacjentów z PZZP brali również pod uwagę pacjentów z ANN, którzy uzyskali korzyść z płukania jam nosa hipertonicznym roztworem soli (3%). W grupie pacjentów z ANN obserwowano zmniejszenie takich objawów jak upośledzona drożność nosa, wyciek z nosa, świąd nosa, zaczerwienienie oraz pieczenie oczu, a także zmniejszenie ilości przyjmowanych leków przeciwhistaminowych.

W przypadku pacjentów z PZZP nie uzyskano korzyści z aplikacji roztworu soli fizjologicznej (0,9% NaCl) pod postacią rozpylenia niskoobjętościowego (5 ml), ale zanotowano korzyść z codziennego płukania jam nosa dużą objętością (150 ml) hipertonicznego roztworu soli (2–3% NaCl) w porównaniu z placebo (jednakże jakość dowodów była niska w obserwacji trzymiesięcznej terapii i bardzo niska w obserwacji sześciomiesięcznej terapii).

Płukanie jam nosa jest skuteczne, bezpieczne, tanie i powszechnie dostępne. Terapia ta pozwala na zmniejszenie gęstości wydzieliny, ułatwia transport śluzowo-rzęskowy oraz mechaniczne usuwanie patogenów i mediatorów stanu zapalnego, a tym samym powoduje zmniejszenie obrzęku błony śluzowej jam nosa. Nie opracowano dotychczas standardów postępowania w odniesieniu do stężenia NaCl, objętości, metody płukania, częstotliwości i czasu płukania. W wytycznych EPOS 2012 podnosi się korzystny wpływ płukania jam nosa roztworami soli jako



Rycina 1. Schemat leczenia pacjentów z PZZPbp wg EPOS 2012



Rycina 2. Schemat leczenia pacjentów z PZZPzp wg EPOS 2012 (Fokkens i in. 2012)

terapii uzupełniającej, szczególnie w PZZP bez polipów.

Krótkotrwała antybiotykoterapia nie jest zalecana w leczeniu PZZP. W ostatnim przeglądzie piśmiennictwa bazy Cochrane, opublikowanym przez Head i współpracowników w 2016 roku (Head i in. 2016), wynika że tylko długotrwałe (3-miesięczne) stosowanie antybiotyków z grupy makrolidów przynosi niewielką poprawę jakości życia pacjentów z PZZP bez polipów. Skuteczność działania makrolidów w PZZP wynika z ich funkcji immunomodulującej, a nie przeciwbakteryjnej w błonie śluzowej. Wielkość poprawy jakości życia mierzona skalą SNOT-22 była umiarkowana (wzrost o 0,5 punktu w pięciopunktowej skali) i była odnotowana pod koniec trzymiesięcznego leczenia, a trzy miesiące później nie stwierdzono żadnej różnicy. Inne badane antybiotyki, takie jak tetracykliny czy cefalosporyny, nie przynoszą korzyści z ich stosowania w przypadku pacjentów z PZZP.

Według zaleceń leczniczych EPOS 2012 w terapii uzupełniającej PZZP bez polipów można rozważyć stosowanie donosowo probiotycznych lizatów bakteryjnych. Natomiast zarówno w terapii PZZP bez polipów, jak i z polipami fitoterapia nie jest rekomendowana ze względu na niewystarczającą liczbę dowodów potwierdzających jej skuteczność (Fokkens i in. 2012). Jednakże należy stwierdzić, że istnieją poszukiwania nowych substancji, zwłaszcza pochodzenia niesyntetycznego, które mogą w znaczący i udowodniony naukowo sposób wspomagać i modulować standardowe leczenie. Substancja taka powinna być stosowana w dawkach niepowodujących efektu toksycznego, działać wielokierunkowo, wspomagając efekt terapii zarówno w eliminacji czynników etiopatogenetycznych rozwoju infekcji, jak i łagodzeniu objawów klinicznych. Takim rozwiązaniem jest fitoterapia, czyli leki pochodzenia naturalnego, które niewątpliwie wspomagają leczenie *rhinosinusitis*, zmniejszając lepkość śluzu i wspomagając efektywność transportu śluzowo-rzęskowego. W efekcie dochodzi do zmniejszenia nasilenia stanu zapalnego oraz możliwe staje się zmniejszenie stosowania steroidów donosowych oraz ograniczenie antybiotykoterapii.

Na **rycinach 1 i 2** przedstawiono schematy leczenia pacjentów z PZZPbp i PZZPzp.

### Leczenie chirurgiczne

Podstawą leczenia chorych na PZZP jest leczenie zachowawcze. Kiedy leczenie wg schematu EPOS 2012 nie jest skuteczne (brak poprawy jakości życia), celowe jest wykonanie badania TK zatok przynosowych i rozważenie rozszerzenia terapii o leczenie chirurgiczne. Zarówno badanie TK, jak i operacja zatok przynosowych są tylko dopełnieniem w leczeniu chorych na PZZP. Operacja nie doprowadzi do wyleczenia pacjenta, jeżeli ten nie pozostanie pod odpowiednią opieką pooperacyjną lub zrezygnuje z kontynuacji stałego (systematycznego) leczenia zachowawczego.

Warunkiem decyzji o leczeniu chirurgicznym jest niepowodzenie dotychczasowego leczenia zachowawczego. Głównym celem operacji jest przywrócenie drenażu i upowietrznienia zatok przynosowych, zachowanie maksymalnej ciągłości błony śluzowej wnętrza zatok przynosowych oraz dążenie do objęcia leczeniem operacyjnym wszystkich zatok, w których toczy się proces zapalny, podczas pierwszej operacji.

Uznany na całym świecie standardem postępowania chirurgicznego w obrębie zatok przynosowych są różnego zakresu operacje zatok pod kontrolą wizualizacji endoskopowej z dostępu wewnątrznosowego. Endoskop w diagnostyce i leczeniu rynologicznym zastosował po raz pierwszy (na przełomie lat 70. i 80. ubiegłego stulecia) Messerklinger (Messerklinger 1970). Za popularyzatora endoskopowej chirurgii zatok w Europie uznaje się Stammbergera (Stammberger 1986). Ogólną nazwą ESS (ang. *endoscopic sinus surgery*) nazywamy endoskopową operację zatok o różnym zakresie, której celem jest poprawa wentylacji i drenażu zatok. Wprowadzone pojęcie FESS (ang. *functional endoscopic sinus surgery*) podkreśla istotę zastosowania endoskopowego dostępu wewnątrznosowego, którą można określić jako stworzenie warunków do regeneracji zmienionej zapalnie błony śluzowej przez odblokowanie naturalnych ujść zatok przynosowych. Decyzję o leczeniu operacyjnym należy podejmować rozważnie, po kompetentnie przeprowadzonym leczeniu zachowawczym, biorąc pod uwagę przede wszystkim objawy i dolegliwości pacjenta, a nie badania obrazowe. ●

- Akbar N.A., Zacharek M.A. (2011) Vitamin D: immunomodulation of asthma, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 19(3), 224-228.
- Ali N.S., Nanji K. (2017) A Review on the Role of Vitamin D in Asthma. *Cureus*, 9(5), e1288.
- Andrews C.T. (1949) Kartagener's syndrome. *British Medical Journal*, 2(4639), 1269.
- Anon J.B., Jacobs M.R., Poole M.D., Ambrose P.G., Benninger M.S., Hadley J.A. i in. (2004) Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 130 (1 Suppl), 1-45.
- Bachert C., Hormann K., Mosges R., Rasp G., Riechelmann H., Muller R. i in. (2003) An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy*, 58(3), 176-191.
- Bachert C., Van Bruaene N., Toskala E., Zhang N., Olze H., Scadding G. i in. (2009) Important research questions in allergy and related diseases: 3-chronic rhinosinusitis and nasal polyposis – a GALEN study. *Allergy*, 64(4), 520-533.
- Bachert C., Zhang N., Holtappels G., De Lobel L., van Cauwenberge P., Liu S., i in. (2010) Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(5), 962-968, 8 e1-6.
- Bachert C., Holtappels G. (2015) Pathophysiology of chronic rhinosinusitis, pharmaceutical therapy options. *GMS current topics in Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*, 14, Doc09.
- Batra P.S., Tong L., Citardi M.J. (2013) Analysis of comorbidities and objective parameters in refractory chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 123 (Suppl 7), S1-11.
- Benninger M.S., Ferguson B.J., Hadley J.A., Hamilos D.L., Jacobs M., Kennedy D. i in. (2003) Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 129 (3 Suppl), S1-32.
- Benninger M.S., Holy C.E. (2014) The impact of endoscopic sinus surgery on health care use in patients with respiratory comorbidities. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 151(3), 508 -515.
- Bernstein J.M., Ballou M., Schlievert P.M., Rich G., Allen C., Dryja D. (2003) A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. *American Journal of Rhinology*, 17(6), 321-326.
- Blackwell D.L., Lucas J.W., Clarke T.C. (2014) Summary health statistics for U.S. adults: national health interview survey, 2012. *Vital and health statistics Series 10, Data from the National Health Survey*, (260), 1-161.
- Calhoun K. (1992) Diagnosis and management of sinusitis in the allergic patient. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 107 (6 Pt 2), 850-854.
- Caplin I., Haynes J.T., Spahn J. (1971) Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Annals of Allergy*, 29(12), 631-634.
- Chong K., Hopkins C., Philpott C., Glew S., Scadding G., Burton M., Schilder A. (2016) Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane ENT Group*.
- Cryer J., Schipor I., Perloff J.R., Palmer J.N. (2004) Evidence of bacterial biofilms in human chronic sinusitis. *ORL: Journal for Oto-Rhino-Laryngology and its related specialties*, 66(3), 155-158.
- Dixon A.E., Kaminsky D.A., Holbrook J.T., Wise R.A., Shade D.M., Irvin C.G. (2006) Allergic rhinitis and sinusitis in asthma: differential effects on symptoms and pulmonary function. *Chest*, 130(2), 429-435.
- Drake-Lee A.B., Lowe D., Swanston A., Grace A. (1984) Clinical profile and recurrence of nasal polyps. *The Journal of Laryngology and Otology*, 98(8), 783-793.
- Emanuel I.A., Shah S.B. (2000) Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 123(6), 687-691.
- European Academy of A, Clinical I. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology Supplement*, 2005 (18), 1-87.
- Fokkens W., Lund V., Mullol J. (2007) European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology Supplement*, (20), 1-136.
- Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. i in. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*, 50(1), 1-12.
- Foreman A., Jervis-Bardy J., Wormald P.J. (2011) Do biofilms contribute to the initiation and recalcitrance of chronic rhinosinusitis? *The Laryngoscope*, 121(5), 1085-1091.
- Fraczek M., Rostkowska-Nadolska B., Kusmierz D., Zielinska A., Rok J., Sliupkas-Dyrda E. i in. (2012) Vitamin D analogs decrease in vitro secretion of RANTES and enhance the effect of budesonide. *Advances in Medical Sciences*, 57(2), 290-295.
- Gogolewski G., Wolanczyk-Medrała A., Medrała W. (2006) The importance of eosinophil cationic protein in pathogenesis of allergic diseases. *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 74(2), 236-238.
- Gwaltney J.M., Jr. Jones J.G., Kennedy D.W. (1995) Medical management of sinusitis: educational goals and management guidelines. *The International Conference on Sinus Disease. The Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology Supplement*, 167, 22-30.
- Hakansson K., Thomsen S.F., Konge L., Mortensen J., Backer V., von Buchwald C. (2014) A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 28(5), 383-387.
- Hastan D., Fokkens W.J., Bachert C., Newson R.B., Bislimovska J., Bockelbrink A. i in. (2011) Chronic rhinosinusitis in European underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy*, 66(9), 1216-1223.
- Head K.C., LY Pirochchai P., Hopkins C., Philpott C., Schilder A., Burton M. (2016) Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane ENT Group*.
- Heymans F., Fischer A., Stow N.W., Girard M., Vourexakis Z., Des Courtis A. i in. (2010) Screening for staphylococcal superantigen genes shows no correlation with the presence or the severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *PLoS One*. 5(3), e9525.
- Huvenne W., Callebaut I., Reekmans K., Hens G., Bobic S., Jorissen M. i in. (2010) Staphylococcus aureus enterotoxin B augments granulocyte migration and survival via airway epithelial cell activation. *Allergy*, 65(8), 1013-1020.
- Jankowski R., Bouchoua F., Coffinet L., Vignaud J.M. (2002) Clinical factors influencing the eosinophil infiltration of nasal polyps. *Rhinology*, 40(4), 173-178.
- Jarvis D., Newson R., Lotvall J., Hastan D., Tomassen P., Keil T. i in. (2012) Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*, 67(1), 91-98.
- Kalish L.H., Arendts G., Sacks R., Craig J.C. (2009) Topical steroids in chronic rhinosinusitis without polyps: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 141(6), 674-683.
- Kantarci M., Karasen R.M., Alper F., Onbas O., Okur A., Karaman A. (2004) Remarkable anatomic variations in paranasal sinus region and their clinical importance. *European Journal of Radiology*, 50(3), 296-302.
- Karlsson G., Holmberg K. (1994) Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? *Acta Oto-Laryngologica Supplementum*, 515, 26-28, discussion 9.
- Kern R.A., Schenck H.P. (1933) The Relation of Chronic Paranasal Sinus Infection to Diseases of the Lower Respiratory Tract. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 49, 203-208.

- Kishore D., Misra S. (2007) Short course of oral prednisolone on disappearance of lesion and seizure recurrence in patients of solitary cysticercal granuloma with single small enhancing CT lesion: an open label randomized prospective study. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 55, 419-424.
- Kolter R., Greenberg E.P. (2006) Microbial sciences: the superficial life of microbes. *Nature*, 441(7091), 300-302.
- Kolter R. (2010) Biofilms in lab and nature: a molecular geneticist's voyage to microbial ecology. *International Microbiology*, 13(1), 1-7.
- Krouse J.H. (2000) Computed tomography stage, allergy testing, and quality of life in patients with sinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 123(4), 389-392.
- Lee V.S., Humphreys I.M., Purcell P.L., Davis G.E. (2017) Manuka honey sinus irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 7(4), 365-372.
- Lund V.J., Kennedy D.W. (1997) Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 117(3 Pt 2), S35-40.
- Mahdavinia M., Keshavarzian A., Tobin M.C., Landay A.L., Schleimer R.P. (2016) A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS). *Clinical and Experimental Allergy*, 46(1), 21-41.
- McNally P.A., White M.V., Kaliner M.A. (1997) Sinusitis in an allergist's office: analysis of 200 consecutive cases. *Allergy and Asthma Proceedings*, 18(3), 169-175.
- Meltzer E.O., Hamilos D.L., Hadley J.A., Lanza D.C., Marple B.F., Nicklas R.A. i in. (2004) Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 131(6 Suppl), S1-62.
- Messerklinger W. (1970) Endoscopy of the nose. *Monatsschrift für Ohrenheilkunde und Laryngo-Rhinologie*, 104(10), 451-456.
- Mladina R., Skitarelic N., Music S., Ristic M. (2010) A biofilm exists on healthy mucosa of the paranasal sinuses: a prospectively performed, blinded, scanning electron microscope study. *Clinical Otolaryngology*, 35(2), 104-110.
- Mulligan J.K., Bleier B.S., O'Connell B., Mulligan R.M., Wagner C., Schlosser R.J. (2011) Vitamin D3 correlates inversely with systemic dendritic cell numbers and bone erosion in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic fungal rhinosinusitis. *Clinical and Experimental Immunology*, 164(3), 312-320.
- Mulligan J.K., White D.R., Wang E.W., Sansoni S.R., Moses H., Yawn R.J. i in. (2012) Vitamin D3 deficiency increases sinus mucosa dendritic cells in pediatric chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 147(4), 773-781.
- Mulligan J.K., Nagel W., O'Connell B.P., Wentzel J., Atkinson C., Schlosser R.J. (2014) Cigarette smoke exposure is associated with vitamin D3 deficiencies in patients with chronic rhinosinusitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(2), 342-349.
- Newman L.J., Platts-Mills T.A., Phillips C.D., Hazen K.C., Gross C.W. (1994) Chronic sinusitis. Relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia. *JAMA*, 271(5), 363-367.
- Orange J.S., Ballou M., Stiehm E.R., Ballas Z.K., Chinen J., De La Morena M. i in. (2012) Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(3 Suppl), S1-24.
- Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H., Smith T.L., Alt J.A., Baroody F.M. i in. (2016) International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 6 (Suppl) 1, S22-209.
- Orlandi R., Hopkins C., Philpott C., Rosenfeld R.M. (2017) Cochrane Corner: Extracts from The Cochrane Library. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 156(3), 397-402.
- Ortiz E., Sakano E., De Souza C.A., Vigorito A., Eid K.A. (2006) Chronic GVHD: predictive factor for rhinosinusitis in bone marrow transplantation. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 72(3), 328-332.
- Ou J., Wang J., Xu Y., Tao Z.Z., Kong Y.G., Chen S.M. i in. (2014) Staphylococcus aureus superantigens are associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 271(10), 2729-2736.
- Rajan J.P., Wineinger N.E., Stevenson D.D., White A.A. (2015) Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(3), 676-81 e1.
- Ramadan H.H., Fornelli R., Ortiz A.O., Rodman S. (1999) Correlation of allergy and severity of sinus disease. *American Journal of Rhinology*, 13(5), 345-347.
- Rosenfeld R.M., Piccirillo J.F., Chandrasekhar S.S., Brook I., Ashok Kumar K., Kramper M. i in. (2015) Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 152 (2 Suppl), S1-S39.
- Rostkowska-Nadolska B., Kusmierz D., Kapral M., Latocha M., Swiatkowska L., Fraczek M. (2007) The change of proliferative potential of fibroblasts derived of nasal polyps in vitro cultured, influenced by derivatives vitamins D. *Otolaryngologia polska The Polish Otolaryngology*, 61(5), 661-667.
- Rostkowska-Nadolska B., Sliupkas-Dyrda E., Potyka J., Kusmierz D., Fraczek M., Krecicki T. i in. (2010) Vitamin D derivatives: calcitriol and tacalcitol inhibits interleukin-6 and interleukin-8 expression in human nasal polyp fibroblast cultures. *Advances in Medical Sciences*, 55(1), 86-92.
- Rudmik L., Smith T.L., Schlosser R.J., Hwang P.H., Mace J.C., Soler Z.M. (2014) Productivity costs in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 124(9), 2007-2012.
- Sakuma Y., Ishitoya J., Komatsu M., Shiono O., Hiramata M., Yamashita Y. i in. (2011) New clinical diagnostic criteria for eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris, Nasus, Larynx*, 38(5), 583-588.
- Samter M., Beers R.F. Jr. (1967) Concerning the nature of intolerance to aspirin. *The Journal of Allergy*, 40(5), 281-293.
- Sansoni E.R., Sautter N.B., Mace J.C., Smith T.L., Yawn J.R., Lawrence L.A. i in. (2015) Vitamin D3 as a novel regulator of basic fibroblast growth factor in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 5(3), 191-196.
- Schlosser R.J., Soler Z.M., Schmedes G.W., Storck K., Mulligan J.K. (2014) Impact of vitamin D deficiency upon clinical presentation in nasal polyposis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 4(3), 196-199.
- Settipane G.A. (1996) Epidemiology of nasal polyps. *Allergy and asthma proceedings*, 17(5), 231-236.
- Settipane G.A., Chafee F.H. (1977) Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6037 patients. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 59(1), 17-21.
- Shahangian A., Schlosser R.J. (2016) Role of Vitamin D in pathogenesis of chronic sinusitis with nasal polyposis. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*, 79, 86-90.
- Soler Z.M., Wittenberg E., Schlosser R.J., Mace J.C., Smith T.L. (2011) Health state utility values in patients undergoing endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope*, 121(12), 2672-2678.
- Stammberger H. (1986) Endoscopic endonasal surgery-concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part II. Surgical technique. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 94(2), 147-156.

**Dalszy ciąg piśmiennictwa dostępny jest w wersji elektronicznej magazynu ORL, na stronie internetowej [www.magazynorl.pl](http://www.magazynorl.pl)**