

NEUTROFILOWE I EOZYNOFILOWE PRZEWLEKŁE ZAPALENIA ZATOK PRZYNOSOWYCH

dr med. Iwona Gromek, prof. dr hab. med. Antoni Krzeski

NEUTROPHIL- AND EOSINOPHIL-DOMINATED CHRONIC RHINOSINUSITIS

Chronic rhinosinusitis can take a clinical form appearing without the development of nasal polyps or with nasal polyps. In these two distinct categories of the disease, different inflammatory cells – neutrophils or eosinophils play a role. Pathological mechanisms as well as causative factors involved in the development of chronic rhinosinusitis are discussed in the article.

(Mag. ORL, 2006, SUPPLEMENT IX, 11–23)

KEY WORDS:

chronic rhinosinusitis; nasal polyps

PRACA RECENZOWANA

Katedra i Klinika Otolaryngologii AM w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) może przebiegać bez polipów nosa bądź też z polipami. W każdej z tych postaci choroby komórkami odpowiedzialnymi za stan zapalny błony śluzowej nosa i zatok przynosowych mogą być neutrofile lub eozynofile.

Neutrofile są głównymi komórkami naciekowymi błony śluzowej w PZZP bez polipów nosa. Ten rodzaj PZZP występuje u chorych z zaburzeniami wentylacji i drenażu zatok przynosowych w następstwie odmienności budowy anatomicznej bocznej ściany jamy nosowej bądź też niealergicznego i nieeozynofilowego nieżytu błony śluzowej nosa lub w przebiegu nadprzełykowej postaci choroby refluksowej (ang. *supraesophageal reflux disease*, SERD). W PZZP bez polipów nosa, w których dominującą komórką zapalną jest neutrofil, dochodzi do hiperplazji komórek kubkowych, pogrubienia błony podstawnej oraz włóknienia warstwy podnabłonkowej. Rzęski komórek nabłonkowych zostają uszkodzone, a nabłonek walcowaty urzęsiony może w pewnych rejonach ulec metaplazji i przekształcić się w nabłonek płaski. Uszkodzenie funkcji aparatu śluzowo-rzęskowego predysponuje do rozwoju zakażenia bakteryjnego i w ten sposób podtrzymuje trwanie PZZP. W wycinkach błony śluzowej zatok przynosowych uzyskanych od chorych z PZZP z przewagą neutrofilów stwierdza się wyższe stężenia IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α (ang. *tumor necrosis factor*), IL-3, GM-CSF (ang. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), ICAM-1 (ang. *intercellular adhesion molecule*), mieloperoksydazy i ECP (ang. *eosinophil cationic protein*) w porównaniu z wycinkami grupy kontrolnej bez PZZP. Powyższy profil cytokinowo-mediatorowy jest podobny do stwierdzanego u chorych z ostrym infekcyjnym zapaleniem zatok przynosowych, co nasuwa podejrzenie, że u podłoża tej postaci PZZP leży niewyleczone zakażenie lub że jest ono odpowiedzią na przewlekłą infekcję zatok przynosowych (Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004).

Znacznie rzadziej neutrofile są dominującymi komórkami w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych w przebiegu PZZP z polipami nosa. Taka postać choroby rozwija się głównie jako następstwo masywnego uszkodzenia funkcji aparatu śluzowo-rzęskowego, a także wrodzonych i nabytych zaburzeń odporności miejscowej i ogólnej. Klasycznymi przykładami rozwoju PZZP z neutrofilowymi polipami nosa są mukowiscydoza i wrodzone zespoły zaburzeń ruchomości rzęsek nabłonka oddechowego. Rozwój polipa choanalnego w przebiegu PZZP wiąże się również z występowaniem zapalenia błony śluzowej zatok przynosowych z wyraźną przewagą neutrofilów. We wszystkich tych schorzeniach istotną rolę w przebiegu PZZP odgrywa zakażenie bakteryjne i z tym faktem wiąże się dominacja komórki neutrofilowej w tkance polipów nosa (Bachert i in. 2003, Meltzer i in. 2004).

Eozynofile są głównymi komórkami naciekowymi w PZZP z polipami nosa. W tej postaci choroby rozwijają się zmiany w błonie śluzowej, określane jako zwyrodnienie polipowate. Komórki nabłonkowe ulegają spłaszczeniu, a w warstwie podnabłonkowej gromadzi się płyn koloidowy złożony z albumin i innych białek osocza. Duże nagromadzenie płynu w warstwie podnabłonkowej tworzy pseudotorbiele, które mogą uwypuklać nabłonek, tworząc polipy. Między pseudotorbielami istnieje siateczka zbudowana z włókien fibronektyny, otoczona przez fibroblasty i eozynofile. Największe nacieki eozynofilowe powstają jednak na szczycie uwypuklenia tworzącego polip, tuż pod warstwą nabłonka. Otaczają one pseudotorbiele, tworząc na nich rodzaj „czapeczki”. Tak charakterystyczna budowa polipa nosowego nasunęła badaczom myśl, że pojawienie się pseudotorbieli zawierających wyznaczające albuminy osocza pod warstwą nacieku eozynofilowego jest sygnałem do formowania się polipa nosowego (Meltzer i in. 2004). Być może ma to związek z wydzielanym z ziarnistości pobudzonych eozynofilów głównym białkiem zasadowym (ang. *major basic protein*, MBP), które stymuluje napływ jonów Na^+ i akumulację płynu w przestrzeni podnabłonkowej (Mygind 2000, Bernstein 2005, Bernstein i Kansal 2005). Jednocześnie inne elementy warstwy podnabłonkowej błony śluzowej, takie jak naczynia włosowate i gruczoły śluzowe, ulegają redukcji. Dochodzi także do zaniku włókien nerwowych w polipowato zmienionej błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych. W tkance polipów nosa stwierdza się podwyższone stężenie następujących cytokin i chemokin: IL-1 α , IL-3, IL-5, IL-8, IL-13, TNF- α , GM-CSF, RANTES (ang. *regulated*

on activation T-cell expressed and secreted), eotaksyny, a także zwiększoną ekspresję cząsteczek przylegania ICAM-1 i VCAM-1 (ang. *vascular cell adhesion molecule*) oraz selektyn. W PZZP z eozynofilowymi polipami nosa profil cytokinowo-mediatorowy toczącego się procesu jest określany jako limfocytarny mieszany Th1/Th2, z nieznacznie większym udziałem cytokin i mediatorów zapalnych charakterystycznych dla limfocytów Th2 w przypadkach współistnienia alergii. Niezależnie jednak od tej niewielkiej różnicy zarówno nasilenie eozynofilii tkankowej, jak i zaawansowanie zapalenia eozynofilowego są podobne u chorych z PZZP z polipami nosa i alergią, jak i bez alergii. Również niezależnie od współistnienia alergii w polipach nosa stwierdza się wysokie stężenie histaminy, tryptazy i ECP. Podwyższenie poziomu histaminy i tryptazy świadczy o udziale mastocytów w rozwoju polipów nosa. Mastocyty, będące źródłem wielu mediatorów i cytokin, współuczestniczą w rozwoju zapalenia eozynofilowego błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (Bachert i in. 2003, Benninger i in. 2003, Bernstein 2005, Meltzer i in. 2004).

Za klasyfikacyjnym rozdzieleniem PZZP na formę kliniczną bez polipów nosa, przebiegającą najczęściej z dominacją neutrofilów w nacieku zapalnym, oraz na postać z polipami nosa na podłożu zapalenia eozynofilowego może przemawiać także zróżnicowany profil cytokinowy przebudowy (ang. *remodeling*) błony śluzowej zatok przynosowych, do której dochodzi w wyniku toczenia się procesu zapalnego. Za wystąpienie przebudowy odpowiedzialny jest następujący zespół cytokin i czynników wzrostu: GM-CSF, TGF- β 1 (ang. *transforming growth factor*), płytkopochodny czynnik wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor*, PDGF), czynnik wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor*, FGF), czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), czynnik wzrostu naskórka (ang. *epidermal growth factor*, EGF), IL-11 oraz metaloproteazy macierzy pozakomórkowej (ang. *matrix metalloproteinase*, *matrix metalloprotease*, MMP). W PZZP bez polipów nosa w wycinkach błony śluzowej zatok przynosowych stwierdza się znacznie większą ekspresję TGF- β 1 w porównaniu z PZZP z polipami. TGF- β 1, transformujący czynnik wzrostu, współuczestniczy m. in. w procesach naprawczych, zwiększając powstawanie składników macierzy pozakomórkowej. TGF- β 1 działa chemotaktycznie na fibroblasty, wzmacnia produkcję kolagenu i fibronektyny, przyczyniając się do włóknienia i angiogenezy (Jakóbsiak i in.

1998, Tchórzewski 2000). Z działaniem TGF- β 1 można wiązać charakterystyczny rodzaj przebudowy błony śluzowej i warstwy podśluzówkowej w PZZP bez polipów nosa z przewagą neutrofilów w nacieku zapalnym (Watelet i in. 2004). W PZZP z eozynofilowymi polipami nosowymi występuje natomiast znaczący wzrost aktywności MMP-7 i MMP-9 w fibroblastach błony śluzowej w porównaniu ze stwierdzaną w PZZP bez polipów nosa. Ostatnio pojawiła się koncepcja, że zaburzenie proporcji stężenia TGF- β 1 oraz metaloproteaz w błonie śluzowej zatok przynosowych może być odpowiedzialne za retencję albumin i tworzenie pseudotorbieli w PZZP z polipami nosa (Meltzer i in. 2004).

Uważa się, że eozynofile są głównymi komórkami naciekowymi w 65–90% przypadków PZZP z polipami nosa (Bachert i in. 2003). Ze względu na kluczową rolę eozynofilów w rozwoju PZZP, a zwłaszcza postaci PZZP z polipami nosa, powstało pojęcie zespołu eozynofilowych zapaleń zatok przynosowych, w którego skład wchodzi: klasyczne alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych, eozynofilowe grzybicze zapalenie zatok przynosowych bez IgE-zależnej nadwrażliwości na antygeny grzyba, eozynofilowe PZZP z polipami nosa bez obecności strzępek grzyba, zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa, współwystępujące z nietolerancją NLPZ oraz ziarniniak eozynofilowy. Eozynofile mogą być również głównymi komórkami naciekowymi

błony śluzowej w niektórych postaciach nieżytów nosa, takich jak alergiczny nieżyt nosa czy niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią (ang. *non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome*, NARES). Nieżyty te, początkowo ograniczone do błony śluzowej jamy nosowej, mogą być podłożem rozwoju zmian zapalnych w zatokach przynosowych i z tego powodu zalicza się je czasem do zespołu eozynofilowych zapaleń zatok przynosowych. Obecność zapalenia eozynofilowego w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych w większości przypadków predysponuje do rozwoju polipów nosa. Uważa się, że jedynie u chorych z alergicznym nieżytem nosa ryzyko wystąpienia polipów nosa nie jest większe niż w populacji ogólnej, mimo że w błonie śluzowej jamy nosowej i zatok przynosowych stwierdza się zwiększony odsetek eozynofilów. W zespole eozynofilowych zapaleń zatok przynosowych występuje również wyraźnie podwyższone ryzyko rozwoju astmy oskrzelowej (Meltzer i in. 2004).

Tabela 1 przedstawia podział zapaleń zatok przynosowych na neutrofilowe, eozynofilowe i inne – bez dominacji jednego rodzaju komórek zapalnych.

Wśród czynników odgrywających rolę w złożonej patogenezie neutrofilowych i eozynofilowych PZZP należy wymienić:

1. Czynniki zewnętrzne:
 - zakażenia (bakterie, grzyby),

Tabela 1. Klasyfikacja zapaleń zatok przynosowych na podstawie rodzaju komórek dominujących w nacieku zapalnym (opracowano na podstawie Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004)

ZAPALENIE ZATOK PRZYNOSOWYCH (ZZP)		
Eozynofilowe	Neutrofilowe	Inne
<ul style="list-style-type: none"> ● alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych ● eozynofilowe grzybicze zapalenie zatok przynosowych bez IgE-zależnej nadwrażliwości na antygeny grzyba ● eozynofilowe PZZP z polipami nosa bez obecności strzępek grzyba ● zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa, współwystępujące z nietolerancją NLPZ ● ziarniniak eozynofilowy ● alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa i zatok przynosowych ● NARES 	<ul style="list-style-type: none"> ● ostre, bakteryjne zapalenie zatok przynosowych ● bakteryjne zaostrzenie PZZP ● zespoły zaburzeń ruchomości rzęsek nabłonka oddechowego ● zaburzenia odporności ● mukowiscydoza ● zapalenie zatok przynosowych zębopochodne ● zapalenie zatok przynosowych w wyniku zalegania ciała obcego 	<ul style="list-style-type: none"> ● ostre, wirusowe zapalenie zatok przynosowych ● zapalenie zatok przynosowych z przerostem gruczołów śluzowych ● hormonalne nieżyty błony śluzowej nosa i zatok przynosowych ● zaburzenia odruchów czuciowo-autonomicznych w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych ● zanikowe i uszkodzeniowe nieżyty nosa przebiegające z metaplastją płaskonabłonkową ● odmienności budowy anatomicznej bocznej ściany jamy nosowej

- leki, czynniki drażniące, substancje toksyczne, zanieczyszczenie powietrza,
 - urazy, operacje.
2. Czynniki wewnętrzne ogólne:
- zapalenie alergiczne,
 - niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią (NARES),
 - nieżyty hormonalne,
 - nadprzełykowa postać choroby refluksowej (SERD),
 - zaburzenia odporności,
 - wrodzone zespoły zaburzeń ruchomości rzęsek nabłonka oddechowego,
 - zaburzenia odruchów czuciowo-autonomicznych.
3. Czynniki wewnętrzne miejscowe:
- warunki anatomiczne,
 - nabyte zaburzenia ruchomości rzęsek nabłonka oddechowego,
 - guzy (Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004).

Patomechanizm neutrofilowych i eozynofilowych PZZP

Bakterie mogą odgrywać trojaką rolę w PZZP: jako bezpośredni czynnik infekcyjny, źródło superantygenów stymulujących rozwój procesu zapalnego oraz biofilmy. Odróżnienie dwóch zjawisk, tj. zakażenia i zapalenia, jest niezwykle istotne we współczesnym rozumieniu mechanizmu PZZP. Każde zakażenie bakteryjne wiąże się ze stanem zapalnym, ale nie każde zapalenie jest związane z zakażeniem. Bezpośrednia inwazja bakterii i rozwój zakażenia zatok przynosowych jest niewątpliwym czynnikiem sprawczym ostrego zapalenia zatok przynosowych. Jeżeli PZZP jest powikłaniem procesu ostrego, zakażenie bakteryjne wywołane tymi samymi lub innymi, nadkażającymi patogenami jest niejako *continuum* stanu poprzedzającego, w którym udział bakterii jest oczywisty. Niejednokrotnie PZZP rozwija się skrycie na podłożu innych czynników predysponujących i wówczas, jak twierdzą różni autorzy, rola bakterii nie jest już tak pewna (Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004). Powstało nawet pojęcie nieinfekcyjnego PZZP, w którym mimo dołożenia wszelkich starań nie udaje się wyhodować bakterii z materiału pobranego z zatok przynosowych, a metoda reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR) nie potwierdza zakażenia bakteryjnego (Meltzer i in. 2004). Dotyczy to głównie PZZP z polipami nosa, które w badaniu histologicznym klasyfikuje się jako eozynofilowe. Niemożność wykazania czynnika infekcyjnego niektórych postaci PZZP może się jednak

wiązać ze zmienioną formą flory bakteryjnej zatok przynosowych w stanie przewlekłego zapalenia, a nie z ich rzeczywistą sterylnością. Uważa się, że w PZZP zatoki przynosowe przestają być jałowe, jak ma to miejsce w stanie zdrowia, ponieważ zostają skolonizowane przez różne szczepy bakterii wskutek upośledzenia mechanizmów obronnych błony śluzowej. Kolonizacja zatok przynosowych nie oznacza jednak, że przewlekły stan zapalny jest rzeczywiście wywołany przez bakterie, gdyż może nie być wśród nich szczepów chorobotwórczych. Przyczyną ujemnych wyników posiewów materiału z zatok przynosowych może być zbyt mała ilość tych bakterii lub też wzajemne oddziaływanie bakteryjne na siebie, uniemożliwiające uzyskania hodowli.

Innym czynnikiem, utrudniającym wykazanie zakażenia bakteryjnego w PZZP, jest możliwość tworzenia przez bakterie chorobotwórcze biofilmów na błonie śluzowej zatok przynosowych. Biofilm bakteryjny, czyli wyższa jednostka organizacyjna kolonii bakteryjnej, jest dużym skupiskiem bakterii otoczonych śluzową macierzą, zbudowaną z wielocukrów, białek i kwasów nukleinowych, zwanych polimerowymi substancjami pozakomórkowymi (ang. *extracellular polymeric substances*, EPS) (Palmer 2005, Post i in. 2004). Bakterie wchodzące w skład biofilmu pozostają względem siebie w ścisłych relacjach, wzajemnie się chronią i podtrzymują trwanie skupiska. Początkowo potwierdzono występowanie biofilmu bakteryjnego na zwierzęcym modelu zapalenia zatok przynosowych oraz na stentach pozostających przez dłuższy czas w zachyłku czołowym chorych leczonych operacyjnie z powodu PZZP (Perloff i Palmer 2004, Perloff i Kountakis 2005). Następnie udowodniono występowanie biofilmów bakteryjnych u 80% chorych z PZZP (Palmer 2005, Sanchlement i in. 2005). Istnieniem biofilmów bakteryjnych można wytłumaczyć przejściową poprawę stanu chorego w czasie antybiotykoterapii, z ponownym pogorszeniem po zaprzestaniu leczenia. Antybiotyki nie działają bowiem na bakterie związane w biofilmie, a jedynie na oddzielone od niego w postaci planktonu. Ilość bakterii w planktonie może być niewielka, co uniemożliwia otrzymanie dodatnich wyników posiewów materiału z zatok przynosowych. Jedynym sposobem walki z biofilmem bakteryjnym wydaje się jego mechaniczne usunięcie, co może być jednym z czynników warunkujących powodzenie leczenia operacyjnego i pooperacyjnego oczyszczania jamy pooperacyjnej w obrębie zatok przynosowych (Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004, Post i in. 2004). W badaniach, w których

udało się wyhodować bakterie z materiału pobranego z zatok przynosowych, uzyskiwano najczęściej szczepy: *Staphylococcus koagulazoujemne*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae* oraz pałeczki Gram-ujemne (Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004, Winther i Gwaltney 2001). Trzy pierwsze rodzaje bakterii kolonizują górne drogi oddechowe jako flora komensalna. *Staphylococcus aureus* kolonizuje jamę nosową i nosogardło około połowy populacji (tzw. nosicielstwo), często traktowany jest jako zanieczyszczenie przy pobieraniu próbek na posiew (EPPoRNP 2005, Savolainen i in. 1986). Według niektórych doniesień wydaje się jednak prawdopodobne, że w warunkach zaostrzenia PZZP, przy odpowiednio dużym namnożeniu szczepów *Staphylococcus koagulazoujemnych* czy *Staphylococcus aureus*, mogą być one traktowane jako bakterie chorobotwórcze lub kopatogeny współdziałające z innymi bakteriami (Bhattacharyya i in. 2004, Meltzer i in. 2004, Winther i Gwaltney 2001). *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis* to szczepy izolowane w większości ostrych zapaleń zatok przynosowych, zatem ich obecność w posiewach pobranych od osób z PZZP można wiązać ze związkiem przyczynowo-skutkowym tych dwóch stanów chorobowych. Pałeczki Gram-ujemne, a zwłaszcza flora mieszana złożona z kilku ich rodzajów, np. *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* czy *Proteus mirabilis*, izolowana jest szczególnie często po operacjach w obrębie zatok przynosowych, u chorych leczonych ogólnie glikokortykosteroidami lub po wielokrotnie powtarzanych antybiotykoterapiach (Benninger i in. 2003, Bhattacharyya i Kepnes 1999, Bhattacharyya i in. 2004, Kennedy 2004, Meltzer i in. 2004). Część autorów podkreśla również udział bakterii beztlenowych w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych (*Prevotella*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*) (Brook 2004). Niektórzy uważają jednak, że ich rola nie jest tak istotna, zwłaszcza u chorych po operacjach zatok przynosowych (Benninger i in. 2003, Chan i Hadley 2001). Ostateczne rozstrzygnięcie udziału bakterii beztlenowych w PZZP jest dość skomplikowane ze względu na trudności w uzyskaniu wiarygodnego materiału do posiewów w warunkach beztlenowych (Meltzer i in. 2004). Wydaje się, że udział bezpośredniego czynnika infekcyjnego w postaci zakażenia bakteryjnego odgrywa istotną rolę w PZZP, w którym stwierdza się naciek zapalny złożony głównie z neutrofilów (Benninger i in. 2003). Większość autorów jest zgodna,

że zakażenie bakteryjne odgrywa również rolę w zaostrzeniach PZZP z polipami nosa na podłożu zapalenia eozynofilowego – zmienia się wówczas przejściowo charakter nacieku stwierdzany w wycinkach z błony śluzowej zatok przynosowych, wzrasta procentowy udział neutrofilów przy względnym zmniejszeniu się odsetka eozynofilów (Benninger i in. 2003, Sasama i in. 2005).

Drugą możliwą rolą bakterii w patomechanizmie PZZP jest indukowanie odpowiedzi immunologicznej niezwiązanej bezpośrednio ze stanem zakażenia. Okazało się, że niektóre bakterie są źródłem egzotoksyn (inaczej enterotoksyn), które mogą stymulować limfocyty T do produkcji prozapalnych cytokin. Egzotoksyny te są superantygenami, ponieważ aktywują subpopulacje reprezentujące 30% limfocytów T, podczas, gdy klasyczne antygeny wywołują pobudzenie mniej niż 0,01% limfocytów T. Dodatkowo, superantygeny zachowują się jak klasyczne alergeny, indukując odpowiedź zależną od IgE (Bachert i in. 2002, Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004, Seiberling i in. 2005a). Najlepiej poznano rolę enterotoksyn *Staphylococcus aureus* (SAE), takich jak SAE-A, SAE-B oraz TSST-1 (ang. *toxic shock syndrome toxin-1*), jako superantygenów (Bachert i in. 2002). Stymulacja limfocytów T przez SAE-A lub SAE-B może powodować produkcję cytokin IL-2, IL-4, IL-5 oraz IFN- γ . Dwie ostatnie cytokiny są odpowiedzialne m.in. za hamowanie apoptozy eozynofilów. IL-2 i IL-4 pobudzają limfocyty B do przekształcenia się w plazmocyty i produkcji poliklonalnej IgE (Bachert i in. 2002, Benninger i in. 2003, Bernstein i Kansal 2005, Seiberling i in. 2005a). W polipach nosa stwierdzono 10-krotnie więcej plazmocytów niż w błonie śluzowej osób bez PZZP. Obserwowano znamienne wyższe stężenia specyficznej IgE przeciwko SAE (SAE-IgE) w polipach nosa i wycinkach błony śluzowej małżowiny nosowej dolnej chorych z PZZP w porównaniu z wycinkami uzyskanymi od osób zdrowych. Zjawisko nadprodukcji SAE-IgE występowało u 50–60% osób z PZZP, u 80–90% chorych z PZZP, polipami nosa, astmą i nietolerancją NLPZ, rzadko zaś stwierdzone było u ludzi zdrowych (Conley i in. 2004, Meltzer i in. 2004, Seiberling i in. 2005a, b). Podobnie wysokie stężenia specyficznej IgE wykazano w polipach nosa u chorych ze współistniejącą alergią i bez alergii. Poziom SAE-IgE dodatnio korelował ze stężeniem IL-5 w polipach i dodatnim wynikiem testów skórnych w 65% przypadków (Bachert i in. 2002, Bachert i in. 2003). Można zatem podejrzewać występowanie miejscowej produkcji specyficznej IgE, która aktywuje mastocyty, wiąże się z nimi i powoduje

ich degranulację. Uwolnione z mastocytów mediatory są silnie działającymi chemoatraktantami dla eozynofili. Na skutek tych dwóch mechanizmów: uwolnienia cytokin przez limfocyty Th oraz miejscowej nadprodukcji IgE i pobudzenia mastocytów, dochodzi do wystąpienia zapalenia eozynofilowego ze wszystkimi jego konsekwencjami w zatokach przynosowych, czyli rozwoju PZZP z polipami nosa (Benninger i in. 2003). *Staphylococcus aureus*, tak często kolonizujący zatoki przynosowe, może pełnić zatem istotną funkcję w patogenezie PZZP.

Udział bakterii w PZZP może wiązać się również z ich wpływem na rozwój przewlekłego stanu zapalnego ścian kostnych zatok przynosowych (*osteitis*). Wskazywać może na to obserwacja kliniczna, że operacyjne usunięcie zmienionej błony śluzowej zatok przynosowych nie gwarantuje ustąpienia stanu zapalnego, podczas gdy wycięcie błony śluzowej wraz z przegrodami kostnymi komórek sitowia umożliwia prawidłowe gojenie. W badaniach potwierdzono histopatologiczne cechy stanu zapalnego obejmującego struktury ścian kostnych zatok przynosowych. Wykazano również znacznie bardziej intensywną przebudowę tkanki kostnej (ang. *bone turnover*) u chorych z PZZP w porównaniu z grupą kontrolną (Chiu 2005, Giacchi i in. 2001, Kennedy i in. 1998, Kennedy 2004). Dotychczas nie udało się u ludzi wykazać obecności bakterii w obrębie kości zatok przynosowych, aczkolwiek wiadomo, że wykrycie czynnika infekcyjnego w zakażonej kości może być trudne. Na modelu zwierzęcym wywołano zapalenie błony śluzowej zatok przynosowych przez zakażenie *Pseudomonas aeruginosa* lub *Staphylococcus aureus* i wykazano szerzenie się stanu zapalnego na *mucoperiosteum* i dalej w kości wzdłuż kanałów Haversa. Zmiany zapalne występowały w kości w miejscach odległych od pierwotnego zakażenia bakteryjnego. W ponad połowie przypadków przekraczały linię środkową ciała i obejmowały przez ciągłość zatoki przynosowe po przeciwnej stronie w stosunku do zakażenia bakteryjnego. Zmiany odpowiadające *osteitis* początkowo charakteryzowały się poszerzeniem kanałów Haversa i zwiększonym ich unaczynieniem, a następnie wystąpieniem nacieków z komórek zapalnych i włóknieniem. Ostatnim stadium, według zaproponowanej klasyfikacji histopatologicznej, była destrukcja kostna (Giacchi i in. 2001). W badaniach CT zmiany w kościach zatok przynosowych są określane jako ich pogrubienie i zwiększenie gęstości kostnej, jak również jako rozrzedzenia kostne i zanik ścian kostnych. Być może ma to związek z różnie zaawansowanym procesem *osteitis*

w PZZP (Tuszyńska i in. 2005). Podsumowując, zmiany zapalne w ścianach kostnych zatok przynosowych mogą być wywołane:

- bezpośrednim zakażeniem bakteryjnym, którego dotychczas nie udało się wykazać ze względu na niedoskonałość metod diagnostycznych,
- szerzeniem się stanu zapalnego z błony śluzowej zatok przynosowych, bez obecności czynnika infekcyjnego w tkance kostnej,
- zwiększonym ciśnieniem wewnątrz zatok przynosowych, które wywiera wpływ na ściany kostne, powodując ich stan zapalny i przebudowę (Giacchi i in. 2001, Meltzer i in. 2004).

Strzępki grzybów różnych gatunków w śluzie pobranym z zatok przynosowych stwierdzono zarówno u chorych z PZZP, jak i u ludzi zdrowych. Odpowiednia technika pobierania i przygotowywania śluzu pozwala wykryć strzępki w bezpośrednim badaniu mikroskopowym, jak również umożliwia hodowlę grzybów i ich identyfikację gatunkową. Niedawno wprowadzona metoda oparta na uwidocznieniu chityny znajdującej się w błonie komórkowej grzybów za pomocą przeciwciał oznakowanych fluoresceiną dodatkowo poprawiła statystykę ich wykrywalności. Jeszcze nowocześniejsza metoda diagnostyczna, tj. reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR), pozwala stwierdzić obecność DNA grzyba zarówno w śluzie z zatok przynosowych, jak i w tkance polipów nosowych. Występowanie DNA grzyba w tkance człowieka wiąże się najprawdopodobniej z procesem prezentacji antygenów komórkom układu odpornościowego i zapoczątkowaniem reakcji na antygen grzyba. Nie ma ona związku z cechami inwazyjnej grzybicy zatok przynosowych (Gosepath i Mann 2005). Według niektórych badań częstość występowania strzępek grzybów lub ich antygenów w zatokach przynosowych sięga 100% zarówno w grupie chorych z PZZP, jak i ludzi zdrowych (Benninger i in. 2003, Luong i Marple 2005, Meltzer i in. 2004, Ponikau i in. 1999). Strzępki grzybów mogą być zatem traktowane wyłącznie jako powszechnie spotykane zanieczyszczenie zatok przynosowych, pochodzące z wdychanego powietrza. Dotychczas prowadzone badania wyjaśniające, czy grzyby są znaleziskiem przypadkowym, czy odgrywają istotną rolę w patogenezie PZZP, wydają się jednak wskazywać na ich szczególne znaczenie. Według niektórych badaczy rola grzybów polega na wywoływaniu reakcji immunologicznej wyłącznie u chorych do niej predysponowanych.

Reakcja ta nie ma związku z IgE-zależną nadwrażliwością człowieka na antygeny grzyba, a wiąże się prawdopodobnie z ich działaniem jako superantygenów i stymulacją produkcji IL-5, IL-13 oraz IFN- γ przez szczególnie uwrażliwione limfocyty Th. IL-5 jest najsilniejszą znaną cytokiną indukującą rozwój zapalenia eozynofilowego, IL-13 pobudza ekspresję VCAM-1 na komórkach śródbłonna, stymulując selektywną migrację eozynofilów do tkanek, a IFN- γ m.in. hamuje apoptozę eozynofilów. Głównym źródłem IL-5 w tkankach pobranych z zatok przynosowych chorych z PZZP są limfocyty T, w mniejszym stopniu eozynofile i mastocyty. Po stymulacji *in vitro* wyciągiem z grzyba z gatunku *Alternaria* stwierdzono wzrost produkcji IL-5, IL-13 i IFN- γ w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej (limfocytach i innych komórkach prezentujących antygen) wyłącznie chorych z PZZP. Nie obserwowano tego zjawiska u ludzi zdrowych. Tylko 28% chorych z PZZP w tym badaniu miało stwierdzone podwyższone IgE specyficzne dla antygenów grzyba *Alternaria*. Nie stwierdzono istotnych różnic w wytwarzaniu IL-5 przez limfocyty chorych z PZZP i alergią oraz PZZP bez alergii, zatem IgE-zależna nadwrażliwość nie odgrywała w tej reakcji roli. Wykazano jedynie znacznie wyższe stężenie specyficznej IgG dla antygenów grzyba *Alternaria* w grupie chorych z PZZP w porównaniu z ludźmi zdrowymi; stężenie to korelowało z produkcją IL-5. Podwyższone stężenie specyficznej IgG dla antygenów grzyba *Alternaria* może świadczyć o masywnej ekspozycji układu odpornościowego chorego z PZZP na antygen grzyba (Sasama i in. 2005). Odpowiedź na pytanie, co powoduje, że limfocyty T niektórych ludzi są szczególnie uwrażliwione i reagują na antygeny grzyba nadprodukcją cytokin wywołujących zapalenie eozynofilowe, pozostaje nieznana. Szczególną rolę grzybów w patogenezie choroby potwierdza również charakterystyczny wygląd preparatów śluzu eozynofilowego, pobranego od chorych z PZZP. Jeśli strzępki grzyba znajdują się w śluzie, największe nagromadzenie eozynofilów i produktów ich degranulacji oraz rozpadu (kryształy Charcota-Leydena) obserwuje się w najbliższym sąsiedztwie strzępek. Istnieje również teoria o migracji eozynofilów z tkanki objętej zapaleniem eozynofilowym do śluzu eozynofilowego, występującej wyłącznie u osób z PZZP. Ostatnio wykazano, że grzyby wywołują *in vitro* degranulację eozynofilów i uwolnienie z nich białek zasadowych działających cytotoksycznie na komórki nabłonkowe wyściełające zatoki przynosowe. Po odpowiednim przygotowaniu preparatu śluz eozynofilowy

stwierdzono u 100% chorych z PZZP, u których dominują nacieki eozynofilowe. Jedynie u 37% chorych potwierdzono wzrost w surowicy stężenia IgE specyficznego dla grzybów oraz u 7% wykazano lokalne wytwarzanie IgE przeciwko antygenom grzyba (Sasama i in. 2005, Gosepath i Mann 2005). Wyniki tych badań po raz kolejny zaprzeczają hipotezie, jakoby rola grzybów w patogenezie PZZP wiązała się wyłącznie z klasycznym zespołem alergicznego grzybiczego zapalenia zatok przynosowych (ang. *allergic fungal rhinosinusitis*, AFRS). Dlatego wprowadzono pojęcie eozynofilowego grzybiczego zapalenia zatok przynosowych jako szerszego i obejmującego przypadki przebiegające bez nadwrażliwości IgE-zależnej na antygeny grzyba. Według najnowszej definicji w celu rozpoznania klasycznego zespołu AFRS wymagane jest stwierdzenie:

1. Co najmniej jednego z objawów subiektywnych PZZP (wydzielina śluzowo-ropna w jamie nosowej i/lub spływanie jej do nosogardła, zaburzenia drożności nosa, bóle rozpierające twarzy, upośledzenie węchu).

2. Obecności zmian zapalnych widocznych w rynoskopii przedniej (po obkurczeniu błony śluzowej) lub w badaniu endoskopowym, takich jak gęsty alergiczny śluz (ze strzępkami grzyba i nagromadzeniem wokół nich degranulujących eozynofilów) oraz obrzęku błony śluzowej lub polipów w przewodzie nosowym środkowym.

3. Nadwrażliwości typu I z obecnością specyficznej IgE dla antygenów grzybów, potwierdzonej testami skórnymi lub oznaczeniem w surowicy.

4. Braku cech histologicznych inwazyjnej postaci grzybicy zatok przynosowych.

5. Prawidłowej funkcji układu odpornościowego.

6. W badaniach naukowych – charakterystycznego obrazu w CT zatok przynosowych (masywne zmiany przerostowe błony śluzowej, ewentualnie z obszarami hiperdensyjnego zacięnienia lub zaniku ścian kostnych).

Aby rozpoznać AFRS, obecnie nie jest konieczne wyhodowanie grzybów z materiału pobranego z zatok przynosowych oraz udokumentowanie podwyższonego stężenia całkowitej IgE w surowicy. Co ważne, według najnowszej definicji polipy nosowe nie są bezwzględnie wymaganiem kryterium – inne cechy stanu zapalnego w przewodzie nosowym środkowym przy współistnieniu pozostałych warunków wystarczają do rozpoznania AFRS (Meltzer i in. 2004). Wydaje się zatem, że AFRS jest odrębną, ściśle zdefiniowaną jednostką w grupie schorzeń zaliczanych do PZZP.

Stwierdzane w niektórych badaniach blisko 100% występowanie strzępków grzybów lub ich antygenów w śluzie zatok przynosowych nie musi być w ogóle związane z rozwojem PZZP, jak ma to miejsce u ludzi zdrowych, od których pobrano materiał przy okazji innych zabiegów. Jedynie u części osób możliwa jest taka stymulacja odpowiedzi immunologicznej przez antygeny grzybów, która powoduje zwiększone wytwarzanie cytokin indukujących zapalenie eozynofilowe i rozwój PZZP z polipami nosa lub, rzadziej – bez polipów. Jeszcze mniejszą grupę stanowią chorzy, u których reakcja na antygen grzyba wiąże się z nadwrażliwością IgE-zależną, i oni rozwijają klasyczne AFRS.

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa może być czynnikiem predysponującym do rozwoju PZZP. W odpowiedzi na alergen dochodzi do rozwoju reakcji w błonie śluzowej nosa z udziałem limfocytów Th, limfocytów B i mastocytów. Mało prawdopodobne jest, że alergeny wziewne przedostają się z jamy nosowej do wnętrza zatok przynosowych, jednak uwolnione w błonie śluzowej nosa cytokiny i mediatory działają również w obrębie błony śluzowej zatok. Analogiczne zjawisko odległego działania cytokin i mediatorów zapalnych występuje między błoną śluzową jamy nosowej i oskrzeli (tzw. *united airway disease* lub *one-airway disease*) (ARIA 2002, Benninger i in. 2003, Gromek 2005, Meltzer i in. 2004). Uwolnienie cytokin i chemokin, wytwarzanie IgE oraz wydzielanie mediatorów preformowanych z mastocytów powoduje najpierw wystąpienie wczesnej reakcji z nadwrażliwości, powstanie obrzęku błony śluzowej i wydzieliny w jamie nosowej. Następnie pod wpływem mediatorów generowanych oraz zespołu cytokin i chemokin, z których najważniejsze to IL-4, IL-5, GM-CSF i eotaksyna, następuje rozwój fazy późnej reakcji alergicznej, tj. nacieki złożone z limfocytów T, eozynofiliów i mastocytów w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych. Profil cytokinowy określany jest jako Th2-zależny, a obraz histologiczny odpowiada eozynofilowemu zapaleniu błony śluzowej. Zapalenie alergiczne obejmując błonę śluzową ujść zatok przynosowych, może przyczynić się do mechanicznego upośledzenia ich drożności, jak również powodować zaburzenia funkcji aparatu śluzowo-rzęskowego. W ten sposób dochodzi do podtrzymywania stanu zapalnego błony śluzowej we wnętrzu zatok przynosowych, jak również zachodzi większe prawdopodobieństwo kolonizacji czy zakażenia zatok przynosowych florą bakteryjną. Uważa się, że przewlekłe alergiczne nieżyty nosa częściej

współistnieją z PZZP niż nieżyty okresowe. Według różnych badań częstość występowania alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u chorych z PZZP ocenia się na 25–80% (ARIA 2002, Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004). Jednak mimo tak częstego współistnienia zapalenia alergicznego i PZZP względnie rzadko stwierdza się u chorych rozwój polipów nosa (ARIA 2002, Mygind i in. 2000). Częstość występowania polipów u osób z alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa oceniana jest na mniej niż 5%, podobnie jak w ogólnej populacji, podczas gdy niealergiczne postaci eozynofilowego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych przebiegają z rozwojem polipów nosa z częstością od 30–40% w NARES do 35–96% w PZZP w przebiegu nietolerancji NLPZ (GINA 2002, Tos i Larsen 2001, Bateman i in. 2003, Van der Baan 1997). Jedynym wyjątkiem jest alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych (AFRS), w którym częstość polipów nosa przekracza 85%, a według niektórych autorów zbliża się do 100% (Van der Baan 1997).

Innym aspektem znaczenia alergii w patogenezie PZZP jest miejscowa produkcja IgE przeciwko antygenom bakterii i grzybów, która tylko w części przypadków znajduje odzwierciedlenie w podwyższeniu całkowitej i specyficznych IgE w surowicy. Naciek eozynofilowy błony śluzowej jamy nosowej i zatok przynosowych wygląda tak samo u osób z alergią i bez alergii. Jak już wspomniano, jedyną różnicą w przebiegu zapalenia eozynofilowego w tych grupach chorych jest bardziej Th2-zależny profil cytokinowy u osób z alergią w porównaniu z mieszanym Th1/Th2-zależnym profilem w PZZP bez alergii. Ze względu na identyczny obraz histologiczny nacieku eozynofilowego niektórzy autorzy podważają szczególną rolę alergii w patogenezie PZZP (Zacharek i Krouse 2003, Meltzer i in. 2004).

Niealergiczne, nieinfekcyjne zapalenia błony śluzowej nosa tworzą bardzo niejednorodną grupę, która według najnowszej klasyfikacji obejmuje (ARIA 2002, Bachert 2004):

- nieżyt zawodowy (okresowy i przewlekły),
- nieżyt wywołany przez leki (kwas acetylosalicylowy, inne),
- nieżyt hormonalny,
- nieżyt spowodowany przez inne przyczyny (NARES, czynniki drażniące, składniki pokarmu, czynniki emocjonalne, zanikowy nieżyt nosa, refluks żołądkowo-przetykowy),
- nieżyt idiopatyczny.

Większość wymienionych zapaleń błony śluzowej nosa lub ich przyczyn znajduje się

w omówionej wcześniej grupie czynników zewnętrznych lub wewnętrznych ogólnych, odgrywających rolę w patogenezie PZZP. Znany jest bowiem związek między stanem zapalnym błony śluzowej nosa a rozwojem stanu zapalnego błony śluzowej zatok przynosowych. Dotychczas głównym mechanizmem tłumaczącym to zjawisko była teoria mechanicznej niedrożności ujść zatok przynosowych, spowodowanej procesem zapalnym w ich rejonie (Bolger i Kennedy 2001, Krzeski 2003a, Naclerio i Gungor 2001, Stammberger 1991). W ciągu ostatnich kilku lat pojawiła się również inna teoria, mówiąca o wpływie cytokin i mediatorów stanu zapalnego na błonę śluzową zatok przynosowych (Meltzer i in. 2004). Wydaje się, że oba mechanizmy – mechaniczny i zapalny – współuczestniczą w rozwoju PZZP. Poglądy dotyczące znaczenia odmienności anatomicznej budowy bocznej ściany jamy nosa jako czynników predysponujących do rozwoju PZZP zmieniają się przez lata. Wciąż jednak prawdziwa pozostaje obserwacja kliniczna, że upośledzenie drożności ujść zatok spowodowane budową anatomiczną bocznej ściany jamy nosowej i/lub zniekształcenia przegrody nosa może utrudniać właściwy drenaż i wentylację zatok przynosowych (Kennedy 2001, Krzeski 2003a). Masywne zmiany anatomiczne w obrębie jamy nosowej i kompleksu ujściowo-przewodowego, powodujące powstawanie pól kontaktowych błony śluzowej (ang. *contact area*) struktur sąsiadujących, mogą przyczynić się do rozwoju PZZP (Stammberger 1991). Jeśli nie można tego tłumaczyć względami czysto mechanicznymi, przyczyny czynnościowe związane z zaburzeniem funkcji aparatu śluzowo-rzęskowego w obrębie pól kontaktowych mogą tu odgrywać istotną rolę. Nasuwa się skojarzenie z wrodzonymi zespołami zaburzeń ruchomości rzęsek nabłonka oddechowego (ang. *primary ciliary dyskinesia*, PCD), w których defekt struktury rzęski prowadzi m. in. do rozwoju masywnych stanów zapalnych w zatokach przynosowych. Najbardziej znany z tych zespołów, zespół Kartagenera, w którym stwierdza się brak ramion dyneinowych w rzęsce, przebiega z całkowitym unieruchomieniem uszkodzonych rzęsek i wysokim odsetkiem polipów nosa. Jednak uszkodzenie struktury rzęsek może być związane z wieloma innymi defektami, powodującymi upośledzenie ich ruchomości, a nie z całkowitym unieruchomieniem. Wówczas obraz kliniczny może być mniej wyrazisty niż w zespole Kartagenera, jednak dochodzi do rozwoju PZZP (Cutting 2001).

Zaburzenie funkcji aparatu śluzowo-rzęskowego występuje także w mukowiscydozie, w której patologicznie gęsty śluz upośledza klirens śluzowo-rzęskowy, prowadząc do rozwoju polipów nosa u 10–50% chorych (Van der Baan 1997, Tos i Larsen 2001). Dlatego wydaje się prawdopodobne, że te spośród niealergiczyńskich, nieinfekcyjnych nieżytych błony śluzowej nosa, które uszkodzają aparat śluzowo-rzęskowy nosa (czynniki drażniące, niektóre leki, substancje toksyczne), mogą również przyczynić się do rozwoju PZZP. Uważa się, że PZZP na podłożu wymienionych przyczyn zaburzeń drenażu i wentylacji zatok przynosowych przebiegają z dominacją komórki neutrofilowej w naciekach w błonie śluzowej zatok przynosowych. Ma to być może związek z nadkażeniem bakteryjnym błony śluzowej zatok przynosowych u tych chorych. Wniosek taki nasuwa się przez analogię do PZZP u chorych z zaburzeniami odporności, u których przyczyną rozwoju zapalenia zatok przynosowych są zakażenia bakteryjne. U chorych z PZZP i zaburzeniami odporności nacieki błony śluzowej zatok przynosowych są zdominowane przez neutrofile (Meltzer i in. 2004).

Wrodzone i nabyte zaburzenia odporności należą do czynników, które mogą mieć znaczenie w patogenezie PZZP. W przypadkach opornych na właściwie prowadzone leczenie zachowawcze lub w razie szybkiego nawrotu objawów PZZP po leczeniu operacyjnym należy wziąć pod uwagę możliwość współistnienia zaburzeń odporności. Pierwotne zespoły upośledzenia odporności humoralnej są w populacji dość rzadkie, ale to właśnie one najczęściej współistnieją z PZZP (Buehring i in. 1997, Chee i in. 2001, Cutting 2001, Fadal 1993, Kennedy 2004, Polmar 1992). U dorosłych chorych z PZZP rozpoznawano selektywny niedobór IgA (ang. *selective IgA deficiency*, SIAD), pospolity zmienny niedobór odporności (ang. *common variable immunodeficiency*, CVID), hipogammaglobulinemię, selektywny niedobór podklas IgG oraz upośledzenie odpowiedzi na antygeny bakteryjne przez produkcję specyficznej IgG (Durham i Scadding 1998, Fadal 1993, Karlsson i in. 1985, Sethi i in. 1995). Zaburzenia te predysponują do zwiększonej częstości nawrotów zakażeń bakteryjnych górnych i dolnych dróg oddechowych. Infekcje te mają cięższy przebieg i częściej występują powikłania. Jednym z następstw infekcyjnego nieżyty nosa jest rozwój ostrego, a następnie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (Naclerio i Gungor 2001). W piśmiennictwie istnieją także pojedyncze doniesienia o izolowanych zaburzeniach odporności komórkowej,

a dokładnie funkcji limfocytów T i neutrofilów, które zostały rozpoznane u chorych z PZZP (Chee i in. 2001, Polmar 1992). Uważa się, że prawidłowa odporność komórkowa chroni głównie przed zakażeniami wirusowymi i grzybiczymi, jednak nie sposób pominąć fundamentalnej roli limfocytów T w rozwoju odpowiedzi humoralnej na infekcję bakteryjną. Z zaburzeniami odporności wiąże się także rozwój inwazyjnej grzybicy zatok przynosowych, częściej jednak występuje ona u chorych z nabytymi defektami odporności, u których następuje nagłe załamanie funkcji układu odpornościowego, na przykład w ostrych białaczkach. Inwazyjna grzybica zatok przynosowych może mieć przebieg piorunujący lub przewlekły. Początkowe objawy przypominają PZZP, lecz ze względu na poważne rokowanie właściwe rozpoznanie inwazyjnej grzybicy powinno być postawione jak najwcześniej.

Refluks żołądkowo-przełykowy (ang. *gastroesophageal reflux*, GER), czyli patologiczne przemieszczanie się treści żołądkowej do przełyku, może mieć swoje implikacje w obrębie górnych dróg oddechowych i przyczyniać się do rozwoju przewlekłego nieżytu nosa, a wtórnie – PZZP. Powstały pojęcia refluksu krtaniowo-gardłowego (ang. *laryngopharyngeal reflux*), refluksu nosowo-gardłowego (ang. *nasopharyngeal reflux*) oraz szersze – refluksu nadprzełykowego (ang. *supraesophageal reflux*), odzwierciedlające obszar, na który treść żołądkowa może oddziaływać w górnych drogach oddechowych. Nadprzełykowa postać choroby refluksowej (ang. *supraesophageal reflux disease* – SERD) może być czynnikiem predysponującym do rozwoju PZZP z trzech powodów. Po pierwsze, bezpośrednie działanie kwaśnej treści żołądkowej w nosogardle powoduje podrażnienie błony śluzowej, jej obrzęk i hipersekrecję śluzu oraz upośledzenie ruchomości rzęsek. Uwolnione mediatory zapalne w tym rejonie powodują rozszerzanie się stanu zapalnego błony śluzowej z nozdrzy tylnych do wnętrza jamy nosowej. Przy przewlekłym działaniu czynnika uszkadzającego, jakim jest treść żołądkowa, dochodzi do rozwoju przewlekłego nieżytu błony śluzowej jamy nosowej, a wtórnie – zatok przynosowych. Drugim mechanizmem oddziaływania SERD jest wyzwalanie przez zarzuconą treść żołądkową odruchu z nerwu błędnego i jego parasympatyczny efekt w obrębie błony śluzowej jamy nosowej i zatok przynosowych. Analogicznie, u chorych z SERD i astmą stwierdzono nadmierną reaktywność nerwu błędnego w porównaniu z ludźmi zdrowymi i z tym zjawiskiem można łączyć występowanie niektórych napadów duszności. Trzeci

mechanizm wpływu SERD na rozwój PZZP wiąże się z hipotezą zakażenia *Helicobacter pylori*. Za pomocą metody PCR (ang. *polymerase chain reaction*) stwierdzono częstsze występowanie tej bakterii w materiale pobranym od chorych z PZZP w porównaniu z grupą kontrolną. Jednocześnie większość osób z PZZP miała objawy SERD (DelGaudio 2005, Loehrl i Smith 2004, Meltzer i in. 2004, Meyer i in. 2004).

Idiopatyczny nieżyt nosa, dawniej zwany naczyńioruchowym lub NANIPER (ang. *nonallergic noninfectious perennial rhinitis*) powstaje w wyniku nadreaktywności receptorów czuciowych w obrębie błony śluzowej nosa, która może wyzwalać nosowe odruchy parasympatyczne. Mimo uciążliwych objawów klinicznych nieżyt ten rzadko staje się podłożem PZZP (Bachert 2004, Jones 1997).

Przewlekły niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią (ang. *nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome*, NARES) należy do grupy zapaleń błony śluzowej nosa, które szczególnie predysponują do rozwoju PZZP i polipów nosa. Według niektórych autorów, NARES stanowi pierwszy etap zapalenia eozynofilowego błony śluzowej dróg oddechowych, na którego podłożu rozwija się PZZP z polipami nosa, astma oskrzelowa i nietolerancja NLPZ (ARIA 2002, Bachert 2004, Leone i in. 1997, Moneret-Vautrin i in. 1990). Polipy nosa rozwijają się w 30–40% przypadków klasycznej postaci NARES (bez nietolerancji NLPZ), a nadreaktywność oskrzeli stwierdzono u 46% chorych bez rozpoznanej astmy oskrzelowej. Nadreaktywność oskrzeli jest istotnym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi astmy (Leone i in. 1997, Moneret-Vautrin i in. 1990).

Nietolerancja NLPZ, zaliczana obecnie do zaburzeń metabolicznych, jest czynnikiem ryzyka rozwoju PZZP z polipami nosa (Meltzer i in. 2004). Polipy nosa stwierdza się według różnych badaczy u 35–96% chorych (Bateman i in. 2003, Tos i Larsen 2001, Van der Baan 1997). PZZP w nietolerancji NLPZ charakteryzuje się nasilonym zapaleniem eozynofilowym błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, wyzwolonym przez odmienny metabolizm kwasu arachidonowego i szczególną aktywację eozynofili (Gromek 2006).

Podsumowując współczesne poglądy na rozwój różnych postaci PZZP – neutrofilowych i eozynofilowych oraz bez polipów nosa i z polipami nosa, należy wymienić następujące najważniejsze czynniki patogenetyczne:

- przewlekłe zakażenie bakteryjne zatok przynosowych, z uwzględnieniem roli biofilmów i stanu zapalnego ścian kostnych (*osteitis*),

- alergia i inne formy zaburzeń odporności,
- czynniki strukturalne (endogenne, ang. *intrinsic*) górnych dróg oddechowych,
- superantygeny *Staphylococcus aureus*,
- antygeny grzybów mające potencjał stymulujący rozwój zapalenia eozynofilowego,
- zaburzenia metaboliczne, takie jak nietolerancja NLPZ (Meltzer i in. 2004).

Do rozwoju PZZP z eozynofilowymi polipami nosa mogą przyczyniać się następujące zjawiska:

- aktywacja limfocytów T, uwolnienie cytokin i stymulacja limfocytów B do miejscowej produkcji IgE w odpowiedzi na superantygeny bakteryjne,
- aktywacja limfocytów T, produkujących IL-5, IL-13 i IFN- γ , jako odpowiedź miejscowa na obecność antygenów grzybów w śluzie zatok przynosowych,
- późna faza reakcji alergicznej na alergeny wziewne u osób z nadwrażliwością,
- zaburzenie funkcji komórek nabłonkowych wyściełających jamę nosową i zatoki przynosowe objawiające się nadprodukcją czynników chemotaktycznych dla eozynofili, takich jak RANTES (Meltzer i in. 2004).

Implikacje terapeutyczne

Ze względu na różny patomechanizm i obraz kliniczny PZZP na podłożu zapalenia neutrofilowego oraz eozynofilowego postępowanie lecznicze w tych dwóch postaciach choroby również powinno być odmienne. W PZZP, w których dominującą komórką naciekową jest neutrofil, najważniejszym celem leczenia jest uzyskanie prawidłowego drenażu i wentylacji zatok przynosowych dla uzyskania poprawy funkcji aparatu śluzowo-rzęskowego i ustąpienia toczącego się zapalenia, wywołanego działaniem bakterii. W większości przypadków przywrócenie prawidłowego drenażu i wentylacji zatok przynosowych możliwe jest dzięki zastosowaniu mikrochirurgii wewnątrznosowej i usunięciu struktur upośledzających drożność kompleksów ujściowo-przewodowych (Krzeski 2003b). Antybiotykoterapia jest w tych przypadkach leczeniem pomocniczym zakażenia (lub kolonizacji) błony śluzowej zatok przynosowych, wspomagającym proces gojenia po endoskopowej operacji zatok przynosowych (Clerico 2001, Winther i Gwaltney 2001). U chorych z zaburzeniami odporności, zespołami zaburzeń ruchomości rzęsek nabłonka oddechowego lub mukowiscydozą leczenie operacyjne i antybiotykoterapia muszą być uzupełnione innymi środkami farmakologicznymi, wspomagającymi leczenie PZZP w tych specyficznych schorzeniach. Jeżeli

w patogenezie PZZP potencjalną rolę odgrywać może SERD lub inne czynniki uszkodzające lub drażniące błonę śluzową nosa, należy dążyć do ich wyeliminowania przez właściwe postępowanie zapobiegawcze i terapię.

W PZZP, w których komórką dominującą jest eozynofil, podstawę leczenia stanowi farmakoterapia przeciwzapalna, tj. kortykosteroidoterapia miejscowa i ogólna. W większości przypadków, zwłaszcza w PZZP z masywnymi polipami nosa, nie jest ona jednak wystarczająca i powinna być uzupełniona endoskopową operacją zatok przynosowych. Zabieg operacyjny ma na celu usunięcie największych zmian przerostowych błony śluzowej oraz poprawę drożności kompleksów ujściowo-przewodowych, co stwarza optymalne warunki do dalszego leczenia farmakologicznego. Nie należy zapominać, że w PZZP z eozynofilowymi polipami nosa niejednokrotnie stwierdza się przejściową dominację neutrofilów w naciekach zapalnych błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, co wiąże się z reakcją na nadkażenie bakteryjne (Benninger i in. 2003, Meltzer i in. 2004, Sasama i in. 2005). W takich sytuacjach leczenie chirurgiczne i antybiotykoterapia są jak najbardziej uzasadnione. U części chorych z PZZP na podłożu zapalenia eozynofilowego współistnieją inne czynniki podtrzymujące przebieg choroby lub predysponujące do rozwoju PZZP w wyniku innych mechanizmów; one również wymagają właściwego leczenia poza klasyczną farmakoterapią zapalenia eozynofilowego. Leczenie przeciwzapalne PZZP z dominacją eozynofili w nacieku zapalnym opiera się w głównej mierze na kortykosteroidoterapii miejscowej, z możliwością wprowadzania krótkich kursów kortykosteroidoterapii systemowej, jeśli zachodzi taka potrzeba. Jak dotąd glikokortykosteroidy okazały się najskuteczniejszymi lekami hamującymi zapalenie, zwłaszcza eozynofilowe na różnych jego etapach. Zmniejszają one liczbę eozynofili, limfocytów T i komórek prezentujących antygen, a także hamują napływ mastocytów do błony śluzowej nosa. Glikokortykosteroidy powodują zmniejszenie stężenia IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 i ich receptorów oraz mogą wpływać hamująco na uwalnianie z komórek mediatorów preformowanych, takich jak histamina i tryptaza. Dzięki antagonistycznemu wpływowi na enzym fosfolipazę A₂, uwalniający kwas arachidonowy z fosfolipidów błon komórkowych, glikokortykosteroidy redukują również wytwarzanie syntetyzowanych *de novo* mediatorów zapalnych – zarówno prostaglandyn, jak i leukotrienów. Stwierdzono indukcję apoptozy komórek zapalnych pod wpływem

glikokortykosteroidów, a także zmniejszenie przepuszczalności naczyń krwionośnych i wytwarzania śluzu przez gruczoły błony śluzowej (ARIA 2002, Assanasen i Naclerio 2001, Clerico 2001). Klinicznie efekt działania leków objawia się zmniejszeniem przekrwienia i obrzęku błony śluzowej, a także ograniczeniem ilości wydzieliny zapalnej. Leczenie glikokortykosteroidami umożliwi stabilizację przebiegu PZZP z dominacją eozynofiliów przez wyciszenie zapalenia eozynofiliowego błony śluzowej zatok przynosowych. W (pierwotnie) neutrofilowym PZZP rezultat izolowanej steroidoterapii niejednokrot-

nie nie spełnia oczekiwań, gdyż w tej postaci PZZP u podłoża zmian zapalnych leżą inne przyczyny, które wymagają w pierwszej kolejności ograniczenia zakażenia bakteryjnego oraz poprawy drenażu i wentylacji zatok przynosowych na drodze operacyjnej (Assanasen i Naclerio 2001).

Odmienny patomechanizm, obraz kliniczny i sposób postępowania w PZZP na podłożu zapalenia neutrofilowego oraz eozynofiliowego tłumaczy konieczność rozróżnienia tych dwóch typów PZZP już na początku procesu diagnostyczno-leczniczego. ●

Komentarz do tego artykułu możesz przedstawić na stronie
www.magazynorl.pl

PIŚMIENNICTWO

- ARIA (2002) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *Medycyna Praktyczna (wydanie specjalne)* 7, 1-263.
- Assanasen P., Naclerio R.M. (2001) Medical and surgical management of nasal polyps. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 9(1), 27-36.
- Bachert C., Gavaert P., van Cauwenberge P. (2002) Staphylococcus aureus enterotoxins: a key in airway disease? *Allergy* 57, 480-487.
- Bachert C., Hörmann K., Mösges R., Rasp G., Riechelmann H., Müller R., Luckhaupt H., Stuck B.A., Rudack C. (2003) An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 58, 176-191.
- Bachert C. (2004) Persistent rhinitis – allergic or nonallergic? *Allergy* 59(suppl. 76), 11-15.
- Bateman N.D., Fahy C., Woolford T.J. (2003) Nasal polyps: still more questions than answers. *J. Laryngol. Otol.* 117, 1-9.
- Benninger M.S. i in. (2003) Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 129(suppl. 3), 1-32.
- Bernstien J.M. (2005) Update of the molecular biology of nasal polyposis. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 38, 1243-1255.
- Bernstein J.M., Kansal R. (2005) Superantigen hypothesis for the early development of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 13, 39-44.
- Bhattacharyya N., Kepnes L.J. (1999) The microbiology of recurrent rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *Arch. Otolaryngol.* 125(10), 1117-1120.
- Bhattacharyya N., Gopal H.V., Lee K.H. (2004) Bacterial infection after endoscopic sinus surgery: a controlled prospective study. *Laryngoscope* 114, 765-767.
- Bolger W.E., Kennedy D.W. (2001) Surgical complications and postoperative care. W: *Diseases of the Sinuses. Diagnosis and Management*. Red. Kennedy D.W., Bolger W.E., Zinreich S.J. B.C. Decker Inc., Hamilton, London, 303-316.
- Brook I. (2004) Microbiology and antimicrobial management of sinusitis. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 37, 253-266.
- Buehring I., Friedrich B., Schaaf J., Schmidt H., Ahrens P., Zielen S. (1997) Chronic sinusitis refractory to standard management in patients with humoral immunodeficiencies. *Clin. Exp. Immunol.* 109, 468-472.
- Chan J., Hadley J. (2001) The microbiology of chronic rhinosinusitis: results of a community surveillance study. *Ear. Nose Throat J.* 80(3), 143-145.
- Chee L., Graham S.M., Carothers D.G., Ballas Z.K. (2001) Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope* 111, 233-235.
- Chiu A.G. (2005) Osteitis in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 38, 1237-1242.
- Clerico D.M. (2001) Medical treatment of chronic sinus disease. W: *Diseases of the Sinuses. Diagnosis and Management*. Red. Kennedy D.W., Bolger W.E., Zinreich S.J. B.C. Decker Inc., Hamilton, London, 155-167.
- Conley D.B., Tripathi A., Ditto A.M., Reid K., Grammer L.C., Kern R.C. (2004) Chronic sinusitis with nasal polyps: staphylococcal exotoxin immunoglobulin E and cellular inflammation. *Am. J. Rhinol.* 18(5), 273-278.
- Cutting G. (2001) Genetics of rhinosinusitis. W: *Diseases of the Sinuses. Diagnosis and Management*. Red. Kennedy D.W., Bolger W.E., Zinreich S.J. B.C. Decker Inc., Hamilton, London, 29-34.
- DelGaudio J.M. (2005) Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 115(6), 946-957.
- Durham S., Scadding G.K. (1998) Immunology of the nasal mu-

- cosa. W: Diseases of the Head & Neck, Nose & Throat. Red. Jones A.S., Phillips D.E., Hilgers F.J.M. Arnold, London, 689-707.
- EPPoRNP (2005) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology* (suppl. 18), 1-88.
 - Fadal R.G. (1993) Chronic sinusitis, steroid-dependent asthma, and IgG subclass and selective antibody deficiencies. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 109, 606-610.
 - Giacchi R.J., Lebowitz R.A., Yee H.T., Light J.P., Jacobs J.B. (2001) Histopathologic evaluation of the ethmoid bone in chronic sinusitis. *Am. J. Rhinol.* 15, 193-197.
 - GINA (2002) Global Initiative for Asthma. *Medycyna Praktyczna* (wydanie specjalne) 6, 1-187.
 - Gosepath J., Mann W.J. (2005) Role of fungus in eosinophilic sinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 13, 9-13.
 - Gromek I. (2005) Zapalenie dróg oddechowych – współzależności. *Magazyn Otorynolaryngologiczny* 4(16), 123-127.
 - Gromek I. (2006) Rynologiczne aspekty astmy aspirynowej. *Praca doktorska, Akademia Medyczna w Warszawie.*
 - Jakóbsiak M., Gołąb J., Zagożdżon R. (1998) Cytokiny. W: *Immunologia*. Red. Jakóbsiak M. Wydawnictwo Naukowe PWN, 263-286.
 - Jones A.S. (1997) Autonomic reflexes and non-allergic rhinitis. *Allergy* 52 (suppl. 36), 14-19.
 - Karlsson G., Petruson B., Björkander J., Hanson L.A. (1985) Infections of the nose and paranasal sinuses in adult patients with immunodeficiency. *Arch. Otolaryngol.* 111, 290-293.
 - Kennedy D.W., Senior B.A., Gannon F.H., Montone K.T., Hwang P., Lanza D.C. (1998) Histology and histomorphometry of ethmoid bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 108, 502-507.
 - Kennedy D.W. (2001) Functional endoscopic sinus surgery: concepts, surgical indications, and instrumentation. W: *Diseases of the Sinuses. Diagnosis and Management*. Red. Kennedy D.W., Bolger W.E., Zinreich S.J. B.C. Decker Inc., Hamilton, London, 197-210.
 - Kennedy D.W. (2004) Pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 113 (5 p.2), 6-9.
 - Krzeski A. (2003a) Patofizjologia zapaleń zatok przynosowych. Red. Krzeski A., Janczewski G. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław, 195-202.
 - Krzeski A. (2003b) Czynnościowa chirurgia endoskopowa zatok przynosowych. W: *Choroby nosa i zatok przynosowych*. Red. Krzeski A., Janczewski G. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław, 269-275.
 - Leone C., Teodoro C., Pelucchi A., Mastropasqua B., Cavigioli G., Marazzini L., Foresi A. (1997) Bronchial responsiveness and airway inflammation in patients with nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 100, 775-780.
 - Loehrl T.A., Smith T.L. (2004) Chronic sinusitis and gastroesophageal reflux: are they related? *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 12, 18-20.
 - Luong A., Marple B. (2005) The role of fungi in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 38, 1203-1213.
 - Meltzer E.O., Hamilos D.L., Hadley J.A. i in. (2004) Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 131, 1-62.
 - Meyer T.K., Olsen E., Merati A. (2004) Contemporary diagnostic and management techniques for esophageal reflux disease. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 12(6), 519-524.
 - Moneret-Vautrin D.A., Hsieh V., Wayoff M., Guyot J.L., Mouton C., Maria Y. (1990) Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma and intolerance to aspirin. *Ann. Allergy* 64, 513-518.
 - Mygind N., Dahl R., Bachert C. (2000) Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy. *Thorax* 55 (suppl. 2), 79-83.
 - Naclerio R.M., Gungor A. (2001) Etiologic factors in inflammatory sinus disease. W: *Diseases of the Sinuses. Diagnosis and Management*. Red. Kennedy D.W., Bolger W.E., Zinreich S.J. B.C. Decker Inc., Hamilton, London, 69-75.
 - Palmer J.N. (2005) Bacterial biofilms: do they play a role in chronic rhinosinusitis? *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 38, 1193-1201.
 - Perloff J.R., Palmer J.N. (2004) Evidence of bacterial biofilms on frontal recess stents in patients with chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol.* 18(6), 377-380.
 - Perloff J.R., Palmer J.N. (2005) Evidence of bacterial biofilms in a rabbit model of sinusitis. *Am. J. Rhinol.* 19 (1), 1-6.
 - Polmar S.H. (1992) The role of the immunologist in sinus disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 90, 511-515.
 - Ponicaeu J.U., Sherris D.A., Kern E.B., Homburger H.A., Frigas E., Gaffey T.A., Roberts G.D. (1999) The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin. Proc.* 74, 877-884.
 - Post J.C., Stoodley P., Hall-Stoodley L., Ehrlich G.D. (2004) Rola biofilmów bakteryjnych w zakażeniach otoryngologicznych (wersja polska). *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 12, 185-190.
 - Sanclemet J.A., Webster P., Thomas J., Ramadan H.H. (2005) Bacterial biofilms in surgical specimens of patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 115(4), 578-582.
 - Sasama J., Sherris D.A., Shin S.H., Kephart G.M., Kern E.B., Ponikau J.U. (2005) New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 12, 2-8.
 - Savolainen S., Ylikoski J., Jousimies-Somer H. (1986) The bacterial flora of the nasal cavity in healthy young men. *Rhinology* 24, 249-255.
 - Seiberling K.A., Grammer L., Kern R.C. (2005a) Rhinosinusitis and superantigens. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 38, 1215-1236.
 - Seiberling K.A., Conley D.B., Tripathi A., Grammer L.C., Shuh L., Haines G.K. 3rd, Schleimer R., Kern R.C. (2005b) Superantigens and chronic rhinosinusitis: detection of staphylococcal exotoxins in nasal polyps. *Laryngoscope* 115(9), 1580-1585.
 - Sethi D.S., Winkelstein J.A., Lederman H., Loury M.C. (1995) Immunologic defects in patients with chronic recurrent sinusitis: diagnosis and management. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 112, 242-247.
 - Stammberger H. (1991) Secretion transportation. W: *Functional endoscopic sinus surgery. The Messerklinger technique*. Red. Stammberger H., 17-47.
 - Tchórzewski H. (2000) Immunopatologia zapalenia. W: *Immunologia kliniczna*. Red. Kowalski M.L. Mediton Oficyna Wydawnicza, Łódź, 49-68.
 - Tos M., Larsen P.L. (2001) Nasal polyps: origin, etiology, pathogenesis and structure. W: *Diseases of the Sinuses. Diagnosis and Management*. Red. Kennedy D.W., Bolger W.E., Zinreich S.J. B.C. Decker Inc., Hamilton, London, 57-68.
 - Tuszyńska A., Grabowska-Derlatka L., Krzeski A., Pachó R., Gromek I. (2005) Bone density of the ethmoid in the aspirin-exacerbated respiratory disease. *Praca wysłana do druku.*
 - Van der Baan B. (1997) Epidemiology and natural history. W: *Nasal polyposis. An inflammatory disease and its treatment*. Red. Mygind N., Lildholdt T. Munksgaard, Copenhagen, 13-16.
 - Watelet J.B., Claeys C., Perez-Novo C., Gavaert P., Van Cauwenberge P., Bachert C. (2004) Transforming Growth Factor β 1 in nasal remodeling: differences between chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Am. J. Rhinol.* 18(5), 267-272.
 - Winther B., Gwaltney J.M. (2001) Microbiology of sinusitis. W: *Diseases of the Sinuses. Diagnosis and Management*. Red. Kennedy D.W., Bolger W.E., Zinreich S.J. B.C. Decker Inc., Hamilton, London, 77-84.
 - Zacharek M.A., Krouse J.H. (2003) The role of allergy in chronic rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 11, 196-200.