

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Karolina Hydzik-Sobocińska

Ocena wczesnych wyników leczenia chirurgicznego
metodą endoskopową chorych z przewlekłym zapaleniem
zatok przynosowych w Klinice Otolaryngologii UJ CM

Praca doktorska

Promotor: Dr hab. med. Paweł Stręk, Profesor UJ

Pracę wykonano w Katedrze i Klinice Otolaryngologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Kierownik: Prof. dr hab. med. Jacek Składzień

Kraków, 2013

*Składam serdeczne podziękowania wszystkim,
którzy okazali mi swoją pomoc,
udzielili cennych wskazówek
i poświęcili czas w trakcie realizacji tej pracy.
Najbliższym dziękuję za wsparcie.*

Spis treści

1. Wstęp	3
1.1. Definicja zapalenia zatok przynosowych, nazewnictwo i epidemiologia	3
1.2. Anatomia zatok przynosowych.....	5
1.3. Patogeneza przewlekłego zapalenia zatok przynosowych	6
1.3.1. Przyczyny anatomiczne	8
1.3.2. Wrodzone i nabyte wady nabłonka urzęsionego	9
1.3.3. Biofilm.....	9
1.3.4. Zapalenia kości	10
1.3.5. Alergia i astma	11
1.3.6. Czynniki wewnątrzystrojowe i zaburzenia odporności	12
1.3.7. Superantygen <i>Staphylococcus aureus</i>	13
1.3.8. Kolonizacja błony śluzowej grzybami.....	14
1.3.9. Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne	15
1.3.10. Refluks żołądkowo-przełykowy.....	16
1.4. Diagnostyka przewlekłego zapalenia zatok przynosowych	17
1.4.1. Diagnostyka endoskopowa przewlekłego zapalenia zatok przynosowych	17
1.4.2. Diagnostyka obrazowa przewlekłego zapalenia zatok przynosowych.....	17
1.5. Leczenie zachowawcze chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych	18
1.6. Leczenie chirurgiczne techniką endoskopową chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych	20
2. Założenia i cele	23
3. Materiał.....	24
4. Metodyka badań.....	26
4.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe	26
4.2. Ocena zaawansowania przewlekłego zapalenia zatok przynosowych w obrazie tomografii komputerowej (wg Lund i Mackaya).....	26
4.3. Subiektywna ocena nasilenia dolegliwości z zastosowaniem skali LS (wg Likert).....	27
4.4. Obiektywna ocena endoskopowa jam nosa i zatok przynosowych z zastosowaniem skali endoskopowej Endo (wg Fokkensa i wsp.).....	27
4.5. Postępowanie śródoperacyjne.....	28
4.6. Badanie mikrobiologiczne wydzieliny pobranej z zatok przynosowych	29
4.7. Badanie histopatologiczne błony śluzowej zatok przynosowych.....	30
4.8. Postępowanie pooperacyjne.....	30

4.9. Analiza statystyczna	31
5. Wyniki badań	33
5.1. Analiza danych okresu przedoperacyjnego	33
5.1.1. Struktura wiekowa, ocena czasu trwania objawów choroby, współistnienia wariantów anatomicznych budowy jam nosa i zatok przynosowych oraz współistnienia alergii, astmy oskrzelowej, nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych i polipami oraz bez polipów nosa	33
5.1.2. Ocena zaawansowania przewlekłego zapalenia zatok przynosowych w obrazie tomografii komputerowej (wg Lund i Mackaya).....	35
5.1.3. Wyniki badań mikrobiologicznych.....	36
5.2. Ocena efektów leczenia chirurgicznego i pooperacyjnego leczenia zachowawczego chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych	39
5.2.1. Subiektywna ocena nasilenia dolegliwości z zastosowaniem skali LS	39
5.2.2. Obiektywna ocena endoskopowa jam nosa i zatok przynosowych z zastosowaniem skali endoskopowej Endo	40
5.2.3. Porównanie wyników oceny subiektywnej (LS) i obiektywnej (Endo) w całej badanej grupie chorych.....	41
5.3. Ocena efektów leczenia chirurgicznego i pooperacyjnego leczenia zachowawczego dla wyszczególnionych grup chorych: z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych i polipami oraz bez polipów nosa.	42
5.3.1. Subiektywna ocena nasilenia dolegliwości z zastosowaniem skali LS	43
5.3.2. Obiektywna ocena endoskopowa jam nosa i zatok przynosowych z zastosowaniem skali endoskopowej Endo	45
5.4. Ocena wpływu współistnienia alergii, astmy oskrzelowej i nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz zakażeń bakteryjnych na efekty leczenia chirurgicznego i pooperacyjnego leczenia zachowawczego u chorych z przewlekłym zapaleniem zatok	47
6. Omówienie wyników badań i dyskusja	49
7. Wnioski.....	62
8. Streszczenie	63
9. Summary.....	69
10. Piśmiennictwo	74
11. Spis rycin.....	88
12. Spis tabel	89
13. Wykaz skrótów	90
14. Aneksy.....	93

1. Wstęp

1.1. Definicja zapalenia zatok przynosowych, nazewnictwo i epidemiologia

Zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (ZZP), zwłaszcza o przebiegu przewlekłym stanowi w ostatnim dwudziestoleciu narastający problem zdrowotny społeczeństw wysokorozwiniętych. Według dostępnych w piśmiennictwie danych epidemiologicznych pochodzących z USA z 1997 roku, blisko 15% populacji tego kraju cierpi na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP), które jest zarazem najczęstszą chorobą przewlekłą na którą leczy się 37 mln mieszkańców USA [1]. W populacji niemieckiej w latach 2000/2001 odnotowano 2,6 mln nowych rozpoznań PZZP, a 221 tys. osób cierpiało z powodu polipów nosa [2]. Mimo, że leczenie pacjentów z PZZP stanowi również duże wyzwanie dla polskich otolaryngologów i lekarzy pierwszego kontaktu, to niestety w piśmiennictwie nie znaleziono danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania tej choroby w naszej populacji. Od ponad 10 lat trwają usilne starania mające na celu doprowadzenie do ustalenia przyczyn rozwoju ZZP, przebiegu tej choroby, rokowania oraz standardów jej leczenia. Trudności w realizacji tych starań sprawia fakt, że jak wykazują badania, nie jest to jedno schorzenie, a właściwie grupa chorób o różnej etiologii i obrazie klinicznym, w których istotną rolę mogą pełnić mikroorganizmy (wirusy, bakterie, grzyby) będące źródłem infekcji, predyspozycje anatomiczne, a także alergiczne i niealergiczne reakcje zapalne.

Pierwszym krokiem w wielodyscyplinarnych badaniach nad ZZP było stworzenie definicji tego schorzenia. Ustalono, że jest to grupa chorób o podłożu zapalnym obejmujących swym zasięgiem zarówno błonę śluzową nosa jak i zatok przynosowych. W 1984 roku Kern i wsp. [3] zaproponowali podział ZZP na podstawie kryterium czasu trwania objawów oraz stopnia odwracalności zmian zapalnych błony śluzowej zatok. Wyróżniono zapalenie zatok o przebiegu ostrym (OZZP), gdy objawy utrzymują się do 3 tygodni, podostrym (PoZZP), wówczas, gdy proces zapalny trwa od 3 tygodni do 3 miesięcy, a zmiany morfologiczne w błonie śluzowej zatok są jeszcze odwracalne pod wpływem leczenia farmakologicznego oraz PZZP charakteryzujące się utrzymywaniem się objawów ponad 3 miesiące, a leczenie wymaga chirurgicznego, radykalnego usunięcia nieodwracalnie zmienionej błony śluzowej. Wraz z pojawianiem się nowych informacji dotyczących mechanizmów patofizjologicznych ZZP, a będących efektem wielokierunkowych badań naukowych okazało się, że dotychczasowe klasyfikacje muszą zostać zmodyfikowane. Kluczowym odkryciem stała się obserwacja dużych zdolności regeneracji błony śluzowej zatok po ich udrożnieniu i uzyskaniu fizjologicznej wentylacji i drenażu. W roku 1997 Kennedy i wsp. [4] stworzyli podwaliny

obowiązującej do dziś klasyfikacji ZZP opartej głównie na mechanizmach ewolucji procesu zapalnego, a nie wyłącznie kryterium czasu trwania objawów. Zaproponowano podział na OZZP, nawracające ostre zapalenie zatok przynosowych (NOZZP) i PZZP, poszerzony następnie w 2003 roku przez Benningera i wsp. [5] o PoZZP i zaostre przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (ZPZZP). Zmiany w klasyfikacji miały na celu ujednolicenie kryteriów diagnostycznych dla różnorodnej w przebiegu i rokowaniu grupy chorób. Pierwszy europejski konsensus pod nazwą European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS 2005) zaproponowała w 2005 roku grupa badaczy utworzona przez chirurgów głowy i szyi, alergologów oraz lekarzy rodzinnych pracujących pod auspicjami Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej [6]. Konsensus ten zatwierdzony przez Europejskie Towarzystwo Rynologiczne, zaktualizowany w 2007 i 2012 roku [7, 8], definiuje zagadnienie zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych oraz polipów nosa, aktualizuje wiedzę na temat etiologii tych schorzeń oraz precyzuje wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia, oparte na dotychczasowej wiedzy i doświadczeniu ekspertów. Wartość tego opracowania podnosi fakt, iż po raz pierwszy tak mocno zaakcentowano znaczenie problemu jakości życia pacjentów z PZZP poprzez stworzenie uniwersalnej skali służącej do jej oceny. Według dokumentu EPOS 2005 [6] wyróżniono OZZP, w którym objawy utrzymywały się do 12 tygodni i PZZP trwające powyżej 12 tygodni, a podstawą rozpoznania zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych było stwierdzenie występowania dwóch lub więcej objawów spośród uznawanych za typowe dla tego schorzenia. Jednym z nich jest zazwyczaj zgłaszana przez pacjentów upośledzona drożność nosa i/lub obecność wydzieliny w jamach nosa. Pozostałe dolegliwości typowe dla PZZP to ból twarzy lub głowy oraz upośledzenie lub zanik węchu. Powyższym objawom może towarzyszyć: obecność polipów nosa i/lub stwierdzona w badaniu endoskopowym przewodu nosowego środkowego ropna wydzielina, i/lub zmiany zapalne błony śluzowej widoczne w obrazie tomografii komputerowej (TK) zatok. Objawy z tej drugiej grupy mogą także występować, jako izolowany symptom. Aktualnie obowiązująca klasyfikacja EPOS 2012 [8] wyróżnia OZZP, które cechuje utrzymywanie się co najmniej dwóch z wyróżnionych objawów ZZP, z czego jednym powinno być upośledzenie drożności nosa lub wyciek z nosa/katar zanosowy, lub/i uczucie rozpierania okolicy twarzy, zaburzenia węchu, lub obserwowane w badaniu endoskopowym polipy lub/i ropna wydzielina lub/i obrzęk błony śluzowej lub/i typowy obraz pogrubienia błony śluzowej zatok przynosowych w TK. Czas trwania objawów jest nie dłuższy niż 12 tygodni, a ich ustąpienie nie pozostawia śladów widocznych w obrazie TK. OZZP może przebiegać w formie typowego przeziębienia, infekcji wirusowej trwającej do 10 dni lub też ostrego bakteryjnego zapalenia zatok,

wówczas, gdy dolegliwości nasilają się po 5 dniach od pojawienia się pierwszych objawów i utrzymują się od 10 dni do 12 tygodni. Utrzymywanie się dolegliwości przez okres dłuższy niż 12 tygodni ze współistniejącymi cechami zmian zapalnych uwidocznionych w obrazie TK i badaniu endoskopowym podobnych do stwierdzanych w OZZP, świadczy o przejściu zapalenia w stan przewlekły (PZZP). W diagnostyce PZZP, kluczowym dla planowania strategii leczenia i rokowania okazało się współistnienie polipów nosa. W związku z tym, wyróżniono PZZP z polipami i bez polipów nosa. Z punktu widzenia oceny histopatologicznej błony śluzowej zatok przynosowych w PZZP z polipami dominują nacieki z eozynofilów, a jedną z postaci o najcięższym klinicznie przebiegu jest alergiczne grzybicze ZZZP (AGZZP). Obecność polipów nosa, podwyższonego poziomu IgE całkowitego w surowicy krwi, zaawansowanych zmian w obrazie TK zatok oraz obecności w zatokach charakterystycznego śluzu z eozynofilami i strzępkami grzybni jest podstawą do rozpoznania tego schorzenia. Choroba jest wynikiem IgE-zależnej nadreaktywności organizmu, spowodowanej obecnością na powierzchni błony śluzowej zatok przynosowych antygenów grzybów kropidlakowych (*Aspergillus fumigatus*). Pacjenci z rozpoznaniem AGZZP wymagają leczenia chirurgicznego i długotrwałej terapii farmakologicznej aż do uzyskania wyciszenia reakcji alergicznej, którą potwierdza obniżenie poziomu IgE całkowitego we krwi. W badaniach histopatologicznych wycinków błony śluzowej zatok chorych z PZZP bez polipów dominują neutrofile i limfocyty, stąd w jego etiologii przyjmuje się wysokie prawdopodobieństwo współistnienia przewlekłych zakażeń bakteryjnych i/lub zaburzeń odporności o charakterze ogólnym lub miejscowym.

1.2. Anatomia zatok przynosowych

Jama nosa i zatoki przynosowe są w warunkach fizjologicznych przestrzeniami powietrznymi twarzoczaszki. Parzyste zatoki czołowe, sitowe przednie i szczękowe komunikują się z jamą nosa przez szczeliny o średnicy około 1-2 mm tworzące kompleks ujściowo-przewodowy. Jest to rejon sitowia przedniego, szczególnie ważny dla prawidłowej funkcji zatok przynosowych. Obejmuje on ujścia zatoki szczękowej, czołowej, komórek sitowych przednich, lejek sitowy, rozwór półksiężycowaty oraz przewód nosowy środkowy. Komórki sitowe tylne uchodzą do przewodu nosowego górnego lub wraz z zatoką klinową (podzieloną najczęściej przegrodą kostną na dwie komory) bezpośrednio do zachyłka klinowo-sitowego [4]. Jama nosa i zatoki przynosowe wyścielone są, tak jak cały układ oddechowy (aż do poziomu oskrzelików), błoną śluzową dróg oddechowych, zbudowaną z urzęsionego nabłonka walcowatego wielorzędowego spoczywającego na blaszce właściwej zwanej również błoną

podstawną. Pod nabłonkiem zlokalizowane są liczne gruczoły śluzowo-surowicze, które wraz z komórkami kubkowymi znajdującymi się w błonie śluzowej, produkują wydzielinę pokrywającą ją w postaci dwufazowej mucyny zbudowanej z wewnętrznej warstwy surowiczej i zewnętrznej żelowej. Pod błoną śluzową znajduje się błona podśluzowa, która w obrębie zatok bez wyraźnej granicy przechodzi w okostną, tworząc mucoperiostium. Na szczególną uwagę, ze względu na istotną rolę w mechanizmie powstawania zapalenia, zasługuje budowa nabłonka. W przeważającej liczbie tworzą go komórki walcowate z mikrokosmkami, z których część wyposażona jest w rzęski. Zsynchronizowany ruch rzęsek, umożliwia transport śluzowo-rzęskowy, czyli przesuwanie śluzu wraz z zaabsorbowanymi cząsteczkami zanieczyszczeń z zatok do ich naturalnych ujść, a dalej do gardła i przełyku. Czynny transport śluzu kończy się, w części nosowej gardła gdzie nabłonek staje się wielowarstwowym płaskim. Mikrokosmki i rzęski nie tylko oczyszczają drogi oddechowe, ale również zwiększając powierzchnię komórki usprawniając utrzymanie równowagi jonowej komórek nabłonka [9, 10]. Kolejnymi, co do liczebności są komórki kubkowe, produkujące i wydzielające śluz, pomiędzy którymi rozrzucone są komórki chemoreceptorowe oraz komórki Langerhansa prezentujące antygeny. W stropie jamy nosowej występuje wyspecjalizowany receptoryczny rejon zwany polem węchowym utworzony przez nabłonek zmysłowy pokrywający górną część małżowiny nosowej górnej i przyległy rejon przegrody nosowej.

1.3. Patogeneza przewlekłego zapalenia zatok przynosowych

Od wielu lat trwają badania naukowe, których celem jest poszukiwanie czynników predysponujących oraz mechanizmów spustowych rozwoju zapalenia błony śluzowej nosa i zatok. Jakkolwiek poszczególne etapy rozwoju OZZP zostały dobrze poznane, to patogeneza PZZP w dużej mierze nadal mieści się w sferze domniemań. Aktualnie najlepiej poznane wydają się być przyczyny infekcyjne PZZP, rodzaje wariantów anatomicznych budowy bocznej ściany jamy nosowej sprzyjające jego rozwojowi oraz wpływ czynnościowych zaburzeń funkcji nabłonka wyściełającego jamę nosa i zatok na rozwój tej postaci stanu zapalnego.

Infekcja wirusowa jest zazwyczaj samoograniczającym się procesem zapalnym trwającym około 10 dni. Według badań Gwaltney [11] w materiale uzyskanym podczas punkcji zatok szczękowych chorych na OZZP wyizolowano w: 15% przypadków rinowirusy, 5% wirusy grypy, 3% wirusy paragrypy i u 2% chorych adenowirusy. Ostra infekcja wirusowa powoduje uszkodzenia komórek nabłonka błony śluzowej prowadzące do wzrostu ich przepuszczalności dla substancji drażniących, obrzęku błony śluzowej z naciekiem komórek zapalnych

(głównie limfocytów i eozynofików), wydzielania i nadmiernej produkcji gęstego śluzu, a na poziomie nabłonka drzewa oskrzelowego może powodować odsłonięcie zakończeń czuciowych nerwów z odruchowym skurczem oskrzeli. Proces zapalny toczący się w obrębie błony śluzowej jam nosa i zatok przynosowych prowadzi do blokady ujść zatok, a w konsekwencji tego do spadku ciśnienia parcjalnego tlenu w ich jamach, co skutkuje zahamowaniem ruchu rzęsek i tworzeniem się wysięku. W wyniku progresji choroby zanikają komórki walcowate urzęsione, uszkodzone zostają ich mikrokosmki, co sprzyja zaleganiu śluzu i rozwojowi zakażeń bakteryjnych. U 0,5-2% chorych następuje wtórnie nadkażenie bakteriami [12]. W rozwoju OZZP najczęściej biorą udział: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catharalis*, natomiast bakterie beztlenowe są przyczyną jedynie 2-6% przypadków ostrego zapalenia zatok szczękowych głównie o etiologii zębopochodnej [13]. Rola bakterii tlenowych i beztlenowych oraz grzybów w rozwoju zakażeń o charakterze przewlekłym budzi kontrowersje i wymaga dalszych badań. Istnieje podejrzenie poparte obserwacjami profilu obecnych w błonie śluzowej komórek zapalnych, że niewyleczone OZZP lub przewlekające się zaburzenia ich drenażu i wentylacji mogą prowadzić do rozwoju PZZP bez polipów nosa.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi EPOS 2012 [8] wyróżnia się PZZP z polipami i bez polipów nosa. Podział PZZP jest wynikiem wieloletnich badań histopatologicznych nad budową błony śluzowej i polipów nosowych. Choć ustalono wyraźne różnice w ilościowej i jakościowej obecności komórek stanu zapalnego oraz w morfologii błony śluzowej u chorych z różnymi typami PZZP, to nadal nie wiadomo, dlaczego do tych zmian dochodzi [14]. U pacjentów z PZZP z polipami stwierdza się zazwyczaj uszkodzenie nabłonka, pogrubienie błony podstawnej, obrzęk warstwy podśluzowej, a czasami włóknienie podścieliska z towarzyszącą redukcją ilości naczyń, gruczołów i zakończeń nerwowych [15]. Wśród komórek napływowych dominują eozynofile zlokalizowane wokół naczyń i gruczołów sięgające swym naciekiem aż do granicy z nabłonkiem [16, 17]. Badania prowadzone w celu wyjaśnienia mechanizmów tworzenia się polipów wskazują, że podczas procesu ich formowania w obrębie błony śluzowej ważną rolę odgrywają migrujące eozynofile (tzw. aktywne eozynofile EG2+), które gromadząc się wokół tworzących się podnabłonkowo pseudotorbieli powodują akumulację białek osocza w ich obrębie [18, 19]. U chorych z PZZP bez polipów obserwuje się pogrubienie błony podstawnej z przerostem komórek kubkowych i ograniczonym podnabłonkowym obrzękiem. Dominuje włóknienie podścieliska i nacieki z komórek jednojądrzastych (głównie neutrofilów, pojedynczych mastocytów i bazofilów). Zauważalne są również istotne różnice w przebiegu klinicznym tych dwóch form PZZP. Pacjenci z PZZP z polipami skarżą się na typowe objawy PZZP, wśród których dominują zaburzenia węchu. Cechą

charakterystyczną w badaniu klinicznym jest obustronne występowanie polipów w jamach nosa. Jednostronny przerost błony śluzowej powinien skłonić do dalszej diagnostyki w kierunku AGZZP, polipa choanalnego w przebiegu zapalenia zatoki szczękowej, brodawczaka odwróconego lub nowotworu złośliwego. Według niektórych badaczy około 50% pacjentów z PZZP cierpi na alergię i nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NNLP), a wśród chorych z astmą u 40% stwierdza się NNLP [20].

W etiopatogenezie PZZP uwzględniane są także teorie akcentujące rolę biofilmu i miejscowego zapalenia kości. Szczególnie trudnym wyzwaniem dla klinicystów jest opieka nad pacjentami z opornym na leczenie PZZP (OPZZP). Kilkudziesięcioletnie doświadczenie w leczeniu chorych operowanych techniką endoskopową pozwoliło wyłonić grupę pacjentów, którzy mimo prawidłowo przeprowadzonego leczenia chirurgicznego i opieki pooperacyjnej zgodnej ze współczesną wiedzą, nie uzyskują oczekiwanej poprawy. Według szacunkowych danych stanowią oni, co najmniej 10% poddanych tej procedurze chirurgicznej [21, 22]. W poszukiwaniu przyczyn tego zjawiska brane są pod uwagę różne hipotezy, a wśród nich: współistnienie astmy, alergii, NNLP, niezdiagnozowanych zaburzeń odporności i regeneracji błony śluzowej, AGZZP, oporność bakterii na antybiotyki, a wreszcie jatrogenne działanie procedur chirurgicznych, które prowadzą do ekspozycji zatok na działanie środowiskowych czynników zakaźnych i toksyn. Mimo dużego zainteresowania badaczy tym zjawiskiem, nie ma sprecyzowanych wytycznych dotyczących postępowania z tą grupą chorych. Leczenie opiera się zatem na indywidualnych doświadczeniach lekarza i pacjenta, chęci współpracy i zaangażowania ze strony chorego, obecności chorób współistniejących i obserwacji dynamiki schorzenia podstawowego.

1.3.1. Przyczyny anatomiczne

ZZP rozwija się prawdopodobnie w wyniku współistnienia wielu czynników środowiskowych, patofizjologicznych i zaburzeń odporności miejscowej. Istnieje pogląd, że wpływ tych czynników ulega wzmocnieniu w warunkach obecności pewnych wariantów anatomicznych budowy bocznej ściany nosa. Funkcja rejonu kompleksu ujściowo-przewodowego może być upośledzona przez: obecność małżowiny puszkowej, upowietrznienie komórek grobli nosa, obecność komórek sitowych zwanych komórkami Hallera, czy też odmienności w ukształtowaniu lub położeniu wyrostka haczykowatego [23]. Do rozwoju ZZP może przyczyniać się również skrzywienie przegrody nosa. Wymienione cechy budowy anatomicznej mogą sprzyjać zaburzeniom wentylacji i transportu śluzowo-rzęskowego, ponieważ powodują nadmierne zbliżenie się powierzchni błony śluzowej pokrywającej sąsiadujące struktury kostne

ograniczające przestrzenie kompleksu ujściowo-przewodowego, czego konsekwencją jest ograniczenie ruchomości, a nawet trwałe uszkodzenie rzęsek [24]. Zaobserwowano, że w przypadkach PZZP bez polipów przy współistniejących zaburzeniach anatomicznych, w badaniu błony śluzowej stwierdza się nacieki z dominacją neutrofilów, podobnie jak w OZZP.

1.3.2. Wrodzone i nabyte wady nabłonka urzęsionego

Choroby o podłożu genetycznym wywołują zespoły zaburzeń wielu narządów posiadających w swej budowie komórki nabłonka z rzęskami (oddechowego, pokarmowego, rozrodczego, wzroku i słuchu). Są to pierwotne zaburzenia ruchomości rzęsek nabłonka, a należą do nich dziedziczona autosomalnie recesywnie pierwotna dyskineza rzęskowa oraz jej rzadziej występująca odmiana, charakteryzująca się dodatkowo współistnieniem odwrócenia trzewi, zwana zespołem Kartagenera. Konsekwencją upośledzenia transportu śluzowo-rzęskowego są nawracające infekcje górnych dróg oddechowych prowadzące do przewlekłego zapalenia zatok i oskrzeli, nawracające zapalenia ucha środkowego, niekiedy bezpłodność. Nabyte zaburzenia funkcji rzęsek wynikają z miejscowych lub uogólnionych uszkodzeń nabłonka w wyniku działania czynników zewnętrznych (np. radioterapia, dym papierosowy, wirusy, urazy mechaniczne jatrogenne, formalina, adrenomimetyki) lub wewnętrznych (infekcje, alergia, zaburzenia hormonalne, niedobory immunologiczne). Skutkiem ich działania może być przejściowe uszkodzenie samej struktury rzęsek lub ich nieodwracalny zanik, wynikający z metaplastyki nabłonka. W diagnostyce zaburzeń funkcji transportu śluzowo-rzęskowego pomocny jest test sacharynowy polegający na pomiarze czasu transportu sacharyny z przedniej części małżowiny nosowej dolnej do jamy ustnej, który fizjologicznie wynosi około 30 min. W razie wydłużenia tego czasu ponad normę konieczna jest analiza ruchu rzęsek w pobranym wy-cinku przy użyciu mikroskopu kontrastowo-fazowego. W wyniku zaburzeń mechanizmów naturalnego oczyszczania błony śluzowej jamy nosa i zatok przynosowych dochodzi do wtórnych zakażeń bakteryjnych i grzybiczych, zalegania zanieczyszczeń środowiskowych i toksyn bakteryjnych, co z kolei uruchamia kaskadę reakcji zapalnych prowadzących do rozwoju PZZP.

1.3.3. Biofilm

Od kiedy Cryer i wsp. [25] w 2004 roku opublikowali artykuł na temat obecności bio-filmu na błonie śluzowej zatok przynosowych i polipów u chorych z PZZP operowanych metodą endoskopową zaczęto zwracać większą uwagę na rolę biofilmów w etiopatogenezie tej choroby. Biofilmy bakteryjne identyfikowano również u chorych z przewlekłym zapaleniem

ucha środkowego i migdałków oraz na różnych powierzchniach nieorganicznych takich jak rurki tracheotomijne i dreniki uszne [26, 27]. Także grzyby mogą tworzyć strukturę biofilmu [28]. Dzięki zastosowaniu skaningowego mikroskopu elektronowego [29], transmisyjnego mikroskopu elektronowego [30] i konfokalnego laserowego mikroskopu skaningowego [31] udało się bliżej poznać budowę biofilmu. Najlepiej opisana wydaje się być struktura biofilmu utworzonego przez kolonie *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* [32]. Biofilm bakteryjny jest strukturą utworzoną przez mikrokolonie komunikujących się ze sobą bakterii zawieszonych w produkowanej przez nie polisacharydowej macierzy, która przypomina swym wyglądem wieże. Są one obmywane przez ciecz przepływającą przez swoje kanały wodne, która dostarcza bakteriom substancje odżywcze, a usuwa produkty przemiany materii [33]. Bakterie, a właściwie ich tzw. formy planktonowe okresowo opuszczają macierz, co może tłumaczyć mechanizm powstawania zaostrzenia przewlekłego procesu zapalnego. Dzięki takiej architekturze biofilmu zapotrzebowanie na składniki odżywcze i tlen jest zminimalizowane, natomiast usprawniona jest wymiana materiału genetycznego, np. genów oporności na antybiotyki. Dodatkowo sama struktura zewnątrzkomórkowej substancji polisacharydowej wydzielanej przez bakterie stanowi fizyczną barierę, która chroni je przed działaniem zarówno komórek układu odpornościowego gospodarza jak i chemioterapeutyków. Zaktywowane komórki układu odpornościowego, głównie neutrofile, w wyniku degranulacji „nieskutecznej” wobec bakterii, ale toksycznej dla miejscowych tkanek, powodują dodatkowo powstanie przewlekłego odczynu zapalnego. W badaniach, przeprowadzonych w 2010 roku, stwierdzono obecność biofilmu na błonie śluzowej zatok przynosowych osób klinicznie zdrowych [34]. Ta obserwacja podważyła hipotezę zakładającą dominującą rolę biofilmu w rozwoju PZZP. Pojawiła się natomiast koncepcja sugerująca, że biofilm tworzący rodzaj nieaktywnej biologicznie pokrywy na błonie śluzowej, może być konsekwencją przebytej wcześniej infekcji, a nie jej przyczyną [35]. Brane pod uwagę jest wytłumaczenie powyższych obserwacji tym, że PZZP nie zdążyło się jeszcze u tych osób rozwinąć. Znalezienie odpowiedzi na wszystkie te pytania wymaga bez wątpienia dalszych wnikliwych badań.

1.3.4. Zapalenia kości

Kolejnym zagadnieniem wartym odnotowania w rozważaniach nad rozwojem PZZP jest problem zapalenia kości stwierdzanego w badaniu histopatologicznym tkanek usuwanych podczas operacji endoskopowych. Za reakcję zapalną w tkance kostnej odpowiedzialne są mediatory zapalenia takie jak cytokiny, prostaglandyn i leukotrieny. Są one produkowane w wyniku kontaktu bakterii z powierzchnią błony śluzowej, w odróżnieniu od zapalenia

szpiku kości, który jest konsekwencją bezpośredniej obecności w nim czynnika zakaźnego. Jest to zatem, w przypadku ścian zatok przynosowych, powierzchowne zapalenie kości, które może przebiegać w postaci zmian osteolitycznych lub wytwórczych [36]. Niektóre badania, wskazują, że zrzeshotnienie jest początkową fazą PZZP o ciężkim przebiegu, a dopiero po latach trwania tej choroby zaczyna dominować sklerotyzacja [37]. Badania Biedlingmaier i wsp. [38] dowiodły, że z większym zaawansowaniem zmian zapalnych w obrębie błony śluzowej zatok, ocenianym w badaniu histopatologicznym korelują większe zmiany w obrębie kości zatok, stwierdzone w badaniu histopatologicznym i TK zatok. Do podobnych wniosków doszli Giacchi i wsp. [39] na podstawie oceny zaawansowania zmian zapalnych w błonie śluzowej i w kościach u chorych operowanych z powodu PZZP. W badaniach tych grupę kontrolną stanowili chorzy operowani z powodu wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego, u których nie stwierdzono zmian zapalnych błony śluzowej zatok. Także badania doświadczalne przeprowadzone na królikach przez Perloffa i wsp. [40] oraz Khalida i wsp. [41], dostarczyły wiele informacji dotyczących tego zagadnienia. Porównywali oni w badaniach histopatologicznych, budowę błony śluzowej i tkanki kostnej zatok przynosowych królików, u których uprzednio wywołano zapalenie zatok bakteriami *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*. Badacze ci zaobserwowali zmiany zapalne kości w bezpośrednim sąsiedztwie zakażonej błony śluzowej, ale także w 52% badanych preparatów pochodzących z zatok po stronie przeciwnej, mimo że nie stwierdzali tam zakażenia bakteryjnego błony śluzowej. Wyniki tych badań sugerują istotną rolę kanałów Haversa w rozprzestrzenianiu się ZPP oraz tłumaczą trudności w leczeniu przeciwbakteryjnym i przeciwzapalnym chorych z PZZP. Podobnie jak ma to miejsce w przypadku biofilmu, także zapalenie kości wydaje się pełnić istotną rolę w naturalnym przebiegu PZZP oraz w procesie leczenia pacjentów dotkniętych tą chorobą, a wzajemne relacje pomiędzy tymi schorzeniami wymagają dalszych badań.

1.3.5. Alergia i astma

Zależność przyczynowo-skutkowa pomiędzy alergią, a ZPP od lat jest jednym z zagadnień ciągle budzących wiele kontrowersji. Niektóre z opublikowanych badań, potwierdziły większą ilość epizodów OZZP u chorych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, podczas, gdy inne postulują częstsze występowanie atopii u chorych z PZZP, niż w pozostałej populacji [42, 43]. Do zwolenników tej ostatniej tezy należą Benninger i wsp. [44], którzy u 54% pacjentów z PZZP potwierdzili alergię przy pomocy testów skórnych oraz Emanuel i wsp. [45], którzy zaobserwowali obecność dodatnich testów skórnych na wiele alergenów, u 50-84% operowanych z powodu PZZP. Alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa okresowy

lub przewlekły, w wyniku obrzęku błony śluzowej zwłaszcza w rejonie kompleksu ujściowo-przewodowego, może prowadzić do zaburzeń wentylacji zatok przynosowych, upośledzenia drenażu wydzieliny i rozwoju przewlekłego bakteryjnego zapalenia zatok przynosowych. Istnienie zależności pomiędzy występowaniem zakażeń bakteryjnych, a sezonowymi zaostreniami objawów alergii ma swoich zwolenników i dlatego prowadzone są badania nad immunoterapią swoistą u tej grupy chorych. Nie ma jednak wystarczającej liczby niepodważalnych danych epidemiologicznych potwierdzających jednoznacznie związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy występowaniem alergii, a rozwojem PZZP. Zależność pomiędzy występowaniem polipów nosa, a alergią wydaje się być jeszcze mniej przekonująca. Jakkolwiek według niektórych autorów aż 25,6% atopików cierpi na polipy [46], to według innych zaledwie 0,5-4,5% pacjentów z alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa choruje na PZZP z polipami nosa i jest to wynik zbliżony do wskaźników charakteryzujących ogólną populację [47]. Znane są również doniesienia negujące istnienie takich zależności [48, 49]. Wśród czynników ryzyka rozwoju PZZP z polipami wymienia się współistnienie astmy oskrzelowej, niealergicznego nieżytu nosa z eozynofilią (NARES), NNLP, zaburzenia odporności i układowe zapalenia naczyń oraz zaburzenia ruchomości rzęsek. Mimo, że obraz histologiczny błony śluzowej nosa i zatok przynosowych opisywany w wymienionych jednostkach chorobowych cechuje dominacja nacieków eozynofilów, podobnie jak w alergicznym nieżycie błony śluzowej, to różnice w przebiegu klinicznym są znacząco różne. Z kolei u pacjentów z rozpoznaną astmą oskrzelową, zaobserwowano bardziej nasilone objawy zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych widoczne w TK zatok, jak również cięższy przebieg astmy towarzyszącej zaostreniom objawów zatokowych. W trakcie prób prowokacyjnych błony śluzowej nosa stwierdzono znacząco większy wzrost oporów w dolnych drogach oddechowych oraz wzmożoną eozynofilię błony śluzowej zatok przynosowych u pacjentów ze współistnieniem PZZP i astmy oskrzelowej, w porównaniu z cierpiącymi na astmę oskrzelową bez towarzyszących objawów PZZP [50]. Mechanizmy te nie zostały dotychczas w pełni wytłumaczone, pomimo tego, że owe zależności pośrednio potwierdzają obserwacje zmniejszenia dolegliwości wynikających z obecności astmy u chorych poddanych operacji endoskopowej z powodu PZZP [51, 52].

1.3.6. Czynniki wewnątrzustrojowe i zaburzenia odporności

W badaniach nad mechanizmem powstawania PZZP u chorych, u których nie stwierdzono ewidentnych czynników predysponujących do rozwoju tego schorzenia bierze się również pod uwagę nadmierną aktywność autonomicznego układu nerwowego powodującą

nadprodukcję leukotrienów [8]. Z kolei niedobór hormonów tarczycy, przez hamujący wpływ na układ sympatyczny, powoduje zastój w naczyniach żylnych jamy nosa, w konsekwencji którego rozwija się przewlekły obrzęk błony śluzowej prowadzący do zaburzeń wentylacji zatok i rozwoju kaskady reakcji zapalnych. Czynniki predysponującymi do rozwoju PZZP są również pierwotne i wtórne niedobory odporności związane z deficytem odpowiedzi komórkowej lub humoralnej układu immunologicznego.

Większość niedoborów odporności występujących w populacji ma charakter wtórny, jest wynikiem niedożywienia, stresu, immunosupresji wywołanej leczeniem przeciwnowotworowym lub stosowanej po przeszczepach narządów. Mogą one wynikać również z długotrwałej steroidoterapii, lub być konsekwencją przewlekłych zakażeń wirusowych (wirusem HIV, Ebstein-Barr, herpes simplex). Pierwotne niedobory odporności są natomiast uwarunkowane genetycznie i manifestują się już w okresie wczesnego dzieciństwa występowaniem częstych zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych. W większości przypadków chorych z niedoborem odporności stwierdza się zaburzenia o charakterze humoralnym, z obniżeniem stężenia immunoglobulin G, A, M w surowicy krwi [8]. Do najczęściej występujących jednostek chorobowych zalicza się: selektywny niedobór IgA, selektywny niedobór podklas IgG, pospolity zmienny niedobór odporności i hipogammaglobulinemię. Ich współistnienie należy brać pod uwagę również u chorych z PZZP niepoddających się leczeniu prowadzonemu zgodnie z aktualną wiedzą oraz u tych, u których występują częste zaostrzenia tej choroby. Wśród chorych z wtórnymi niedoborami odporności, na PZZP cierpi blisko połowa pacjentów poddanych przeszczepowi szpiku [53] oraz osoby zakażone wirusem HIV. Są to pacjenci predysponowani nie tylko do zakażeń bakteryjnych, ale również inwazyjnych grzybiczych zapaleń zatok przynosowych często o przebiegu piorunującym.

1.3.7. Superantygen *Staphylococcus aureus*

Superantygeny to egzotoksyny produkowane przez bakterie, grzyby lub wirusy, które w szczególny sposób, bo z ponad trzykrotnie większą niż inne antygeny siłą, aktywują subpopulacje limfocytów T. Ze względu na powszechne zjawisko kolonizacji błony śluzowej jamy nosa przez *Staphylococcus aureus* badany jest jego wpływ na powstawanie polipów w przebiegu PZZP. Poznano 19 egzotoksyn tej bakterii, które przez cząsteczki prezentujące antygeny, (HLA alfa) są wiązane w miejscu zwanym TCRB i prezentowane receptorom limfocytów T pomocniczych. Konsekwencją tego procesu jest masowa aktywacja limfocytów T z uwalnianiem czynników zapalnych. Są to dobrze poznane cytokiny IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, TNF alfa, które hamują apoptozę eozynofili, stymulują namnażanie i różnicowanie

limfocytów T oraz powstawanie i dojrzewanie granulocytów, a limfocyty B pobudzają do produkcji przeciwciał klasy IgE [54]. Podczas rozwoju procesu zapalnego rośnie ilość eozynofiliów, których białka zasadowe oraz eozynofilowe białko kationowe (ECP) powodują uszkodzenie komórek nabłonka oraz zaburzenie funkcji rzęsek. Z drugiej strony superantygeny na drodze klasycznej reakcji alergicznej indukują odpowiedź zależną od specyficznych IgE, których podwyższony poziom obserwuje się w polipach nosa u blisko połowy chorych z PZZP oraz u prawie wszystkich z NNLP. W ten sposób uruchomiona kaskada reakcji powoduje, być może, powstanie eozynofilowego zapalenia błony śluzowej z polipami. Wyniki wielokierunkowych badań w tym mikrobiologicznych (hodowle szczepów *Staphylococcus aureus* produkujących superantygeny uzyskanych podczas pobrania wymazu z nosa), biochemicznych (wzmoczona ekspresja TCRBV w błonie śluzowej nosa i w surowicy) i immunologicznych wnoszą informacje, które rzucają nowe światło na tę wysoce prawdopodobną etiopatogenezę powstawania polipów [55].

1.3.8. Kolonizacja błony śluzowej grzybami

Jest to jedna z najczęściej obecnie dyskutowanych teorii etiologii PZZP i to nie tylko w kontekście odrębnej jednostki chorobowej jaką jest AGZZP, ale również mechanizmu tworzenia się nacieków eozynofilowych we wszystkich formach PZZP z polipami.

Twórcą tej teorii są Ponikau i wsp. [56], którzy w 1999 roku oceniając śluz z zatok pacjentów z PZZP stwierdzili obecność strzępków grzybni obok zdegranulowanych eozynofiliów. Kolonizację grzybami błony śluzowej potwierdzono również u 93% badanych z grupy kontrolnej bez cech PZZP. Najczęściej stwierdzanymi rodzajami grzybów były: *Alternaria* (48%), *Penicillium* (42%), *Candida* (28%) i *Aspergillus* (17%). Podobne wyniki badań, uzyskane w oparciu o nowszą metodę diagnostyczną z zastosowaniem przeciwciał antychitynowych, zostały opublikowane przez badaczy z Austrii w 2003 roku. Metoda ta mająca bardzo wysoką czułość pozwala wykryć zarodniki grzybów w 100% przypadków [57]. W ten sposób rola grzybni, jako czynnika sprawczego PZZP i to nie tylko u atopików (jako wyraz reakcji typu I lub III wg Gell i Coombsa) nabrała nowego znaczenia. Choć objawy PZZP z polipami (eozynofilowego) i AGZZP są podobne, to różni je przebieg kliniczny i rokowanie. Rozpoznanie AGZZP opiera się na stwierdzeniu obecności 7 objawów podstawowych takich jak: polipy nosa, potwierdzenie w badaniach mikroskopowych obecności alergicznej mucyny na powierzchni błony śluzowej (śluz ze strzępkami grzyba i kryształkami Charcot–Leydena ze zdegranulowanych eozynofili), podwyższenie poziomu IgE całkowitego, eozynofilii obwodowej i specyficznego IgG w surowicy krwi, natychmiastowej reakcji alergicznej w testach

skórnych z antygenami grzybów oraz zaawansowanych zmian w obrazie TK zatok przynosowych. Dodatkowe kryteria rozpoznania AGZZP to pozytywny wynik hodowli grzybów z wydzieliny pobranej z zatok oraz widoczna w TK zatok erozja kości nawet z destrukcją anatomicznych struktur przyzatokowych [58].

1.3.9. Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne

Od 1902 roku, kiedy wprowadzono i spopularyzowano aspirynę, jako lek przeciwzapalny, przeciwbólowy i przeciwgorączkowy obserwowano występowanie przypadków efektów ubocznych działania tego specyfiku. Po raz pierwszy nadwrażliwość na aspirynę została opisana w 1922 roku przez Widala i wsp. [59], zaś pełny obraz kliniczny przedstawili Samter i Beers [60]. Wprowadzili oni do dziś używany w piśmiennictwie polskim, termin triada aspirynowa, określający zespół chorobowy w przebiegu którego występuje nadwrażliwość na aspirynę, polipy nosa i astma. W kolejnych latach zaobserwowano, że podobne objawy mogą wystąpić po zastosowaniu innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W związku z powyższym nazwa choroby ewoluowała przyjmując określenia nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NNLP), choroby dróg oddechowych zaostrzającej się pod wpływem aspiryny (AERD), lub astmy indukowanej aspiryną (AIA). Uważa się, że częstość NNLP w populacji chorych z PZZP i polipami wynosi 5-40%, a rozpiętość danych epidemiologicznych wynika z różnych kryteriów rozpoznawczych opartych na nasileniu objawów [61]. Choroba ta może przebiegać w formie bronchospastycznej, jak również pod postacią zmian skórnych o charakterze pokrzywki i obrzęku. U podłoża jej rozwoju leży reakcja hamowania przez kwas acetylosalicylowy aktywności wewnątrzkomórkowej cyklooksygenazy (COX), enzymu metabolizującego przemianę kwasu arachidonowego do prostaglandyn, prostacyklin i tromboksanów. W wyniku tego procesu, dochodzi do nadmiernej aktywności 5-lipooksygenazy z syntezą endogennych leukotrienów cysteinyłowych (Cys-LT) przez eozynofile i mastocyty. Potwierdzono również genetycznie (HLA A1/B8) uwarunkowaną nadmierną produkcję leukotrienów w błonie śluzowej oskrzeli oraz zwiększoną liczbę receptorów dla leukotrienów (Cys-LT1) na leukocytach [62]. Znamienny jest również, dla tej grupy chorych, podwyższony poziom eozynofilów i mastocytów w surowicy krwi i w błonie śluzowej polipów nosa [63].

Pełny obraz choroby, rozwija się zazwyczaj w ciągu kilku lat, a jednym z pierwszych objawów może być przewlekły eozynofilowy nieżyt nosa, do którego po upływie miesięcy lub lat dołącza się przewlekła niedrożność nosa i upośledzenie węchu wynikające z rozwoju polipów nosa. Zmienne osobniczo jest nasilenie objawów nietolerancji kwasu acetylosalicylowego i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Chorzy mogą reagować na te

preparaty izolowanym obrzękiem nosa, wystąpieniem pokrzywki lub gwałtownym skurczem oskrzeli z objawami reakcji wstrząsowej. Z upływem miesięcy lub lat, rozwija się astma oskrzelowa, mimo unikania przez chorego leków z omawianej grupy. U podłoża reakcji nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne leży nadreaktywność niezależna od przeciwciał subpopulacji IgE. W diagnostyce najczęściej wykorzystuje się test z podaniem doustnym aspiryny lub test inhalacyjny, który choć ma wysoką czułość, to może być zbyt słabo specyficzny u osób z mierną reakcją ze strony błony śluzowej nosa. U chorych z objawami dotyczącymi jedynie górnych dróg oddechowych oraz w wypadku obecności przeciwwskazań do wykonania doustnej lub wziewnej próby prowokacyjnej, istnieje możliwość zastosowania próby donosowej z użyciem lizynoaspiryny. Oprócz powszechnie stosowanych zachowawczych metod leczenia chorych z PZZP i polipami nosa, skuteczna jest także według niektórych autorów desensytyzacja aspiryną polegająca na podawaniu stopniowo wzrastającej dawki aspiryny celem zablokowania enzymów COX [64]. Jednak zgodnie z najnowszymi wytycznymi EPOS 2012 [8] metoda ta nie jest rekomendowana ze względu na niezadawalający efekt terapeutyczny, przy jednoczesnej możliwości wystąpienia poważnych objawów ubocznych. Leczenie pacjentów z PZZP i NNLP jest bardzo uciążliwe dla nich samych i mało satysfakcjonujące dla lekarzy. U 36-96% chorych występują polipy nosa, które aż u 95% pacjentów nawracają w ciągu 5 lat po prawidłowym leczeniu operacyjnym [65].

1.3.10. Refluks żołądkowo-przelykowy

Badania nad wpływem choroby refluksowej żołądka na powstawanie PZZP trwają od końca lat dziewięćdziesiątych XX wieku. Powstało nawet pojęcie refluksu nadprzelykowego dla podkreślenia rejonu anatomicznego, w którym obserwuje się szkodliwe działanie treści żołądkowej na błonę śluzową. W oparciu o dotychczasową wiedzę stwierdzono istnienie możliwych korelacji pomiędzy PZZP a GER. Nie można wykluczyć, że GER jest jednym z istotnych czynników pełniących ważną rolę w wieloprzyczynowej patogenezie PZZP. W mechanizmie powstawania zmian zapalnych bierze się pod uwagę bezpośredni szkodliwy wpływ kwasu żołądkowego (zawierającego pepsynę, żółć, enzymy dwunastnicze, trzustkowe ewentualnie *Helicobacter pylori*) na błonę śluzową części nosowej gardła, nosa i zatok przynosowych, prowadzący do jej przewlekłego obrzęku z nadprodukcją śluzu i osłabienia transportu śluzowo-rzęskowego. Kolejnym potencjalnym mechanizmem biorącym udział w wywołaniu PZZP jest pobudzenie układu parasympatycznego przez drażnienie zakończeń nerwowych kwasem solnym, prowadzące na drodze odruchowej do obrzęku błony śluzowej, co predysponuje do wystąpienia wtórnej infekcji zatok [66].

1.4. Diagnostyka przewlekłego zapalenia zatok przynosowych

Niezmiernie pomocny w postawieniu prawidłowej diagnozy i planowaniu leczenia jest wnikliwie przeprowadzony wywiad lekarski. Ustalenie czasu trwania dolegliwości i ich umiejscowienia, wsparte rynoskopią przednią, badaniem endoskopowym jam nosa, zdjęciem rentgenowskim zatok przynosowych. Rutynowo w przypadku podejrzenia PZZP wykonuje się TK zatok przynosowych. Uzupełnieniem diagnostyki są badania mikrobiologiczne wydzieliny z jam nosa lub zatok przynosowych, cytologia błony śluzowej nosa, badania alergologiczne oraz u pacjentów po przebytym zabiegu operacyjnym zatok, wyniki badań histopatologicznych. Tak zebrana wiedza umożliwia wybór optymalnego modelu leczenia.

1.4.1. Diagnostyka endoskopowa przewlekłego zapalenia zatok przynosowych

Zastosowanie instrumentarium endoskopowego w rynologii zostało wprowadzone w latach 80. XX wieku wraz z wprowadzeniem i upowszechnieniem nowych strategii leczenia stanów zapalnych zatok przynosowych. Prekursorami technik endoskopowych w diagnostyce i leczeniu ZZP byli: Wigand, Messerklinger, Kennedy oraz Stammberger. Aktualnie diagnostyka endoskopowa powinna być przeprowadzona rutynowo w przypadku podejrzenia PZZP. Badanie wykonuje się w znieczuleniu miejscowym celem oceny budowy jam nosa. Umożliwia ono stwierdzenie obecności niektórych wariantów anatomicznych budowy bocznej ściany jam nosa oraz wczesne wykrycie obecności polipów. Celem obiektywizacji zaawansowania miejscowego PZZP z polipami Meltzer i wsp. [37] stworzyli 5-stopniową skalę oceny zaawansowania miejscowego polipów w rejonie przewodu nosowego środkowego, natomiast w monitorowaniu obrazu stanu miejscowego jam nosa u chorych z PZZP powszechnie przyjęta została skala utworzona przez Fokkens i wsp. [6].

1.4.2. Diagnostyka obrazowa przewlekłego zapalenia zatok przynosowych

Wśród metod obrazowych niezbędną, w planowaniu leczenia operacyjnego oraz podczas weryfikacji podejrzeń wystąpienia powikłań ZZP, jest tomografia komputerowa (TK). Dzięki wysokiej rozdzielczości rekonstruowanego obrazu umożliwia ona szczegółową ocenę anatomii zatok przynosowych przed planowaną operacją oraz monitorowanie efektów leczenia. Dla potrzeb chirurgii endoskopowej rutynowo wykonuje się tomogramy w płaszczyźnie czołowej i horyzontalnej w odstępach, co 3 mm bez kontrastu. Najnowsze aparaty wykonują badania w technice spiralnej. Przy zastosowaniu odpowiedniego oprogramowania komputerowego urządzenia te umożliwiają również uzyskanie trójwymiarowej rekonstrukcji

obrazów, a nawet wykonanie wirtualnej endoskopii. Bardzo przydatnym narzędziem, szczególnie dla chirurga wykonującego reoperacje endoskopowe w sytuacjach braku typowych anatomicznych punktów orientacyjnych, jest tomografia wspomagana komputerowo nawigacją [67, 68]. Istnieje kilka systemów oceny zaawansowania PZZP na podstawie obrazu TK. W 1997 roku Amerykańska Akademia Otolaryngologii zarekomendowała skalę Lund-Mackaya opracowaną w połowie lat 80., która w prosty, obiektywny i najbardziej powtarzalny sposób może służyć lekarzom różnych specjalności do oceny stopnia zaawansowania zmian zapalnych w zatokach przynosowych u chorych z PZZP [69]. Początkowo zawierała ona skalę objawów subiektywnych, radiologicznych i endoskopowych, lecz z czasem najbardziej przydatna okazała się skala radiologiczna. Na obrazach TK ocenia się zatokę szczękową, czołową, komórki sitowe przednie i tylne, zatokę klinową oraz kompleks ujściowo-przewodowy osobno dla każdej strony /Aneks 2/.

W celu precyzyjnej oceny patologii zatok przynosowych takich jak: guzy zatok, śluzowiak, grzybice zatok oraz przy podejrzeniu przejścia procesu zapalnego lub nowotworowego do oczodołu lub do dołów czaszkowych, wykonuje się dodatkowo rezonans magnetyczny (RM). Przy użyciu substancji kontrastowej o właściwościach paramagnetycznych, w szczególności w sekwencjach T2 zależnych, technika ta umożliwia bardziej precyzyjne od TK różnicowanie patologii tkanek miękkich np. odróżnienie tkanki zmienionej zapalnie, wydzieliny i tkanki nowotworowej. RM nie uwidacznia wystarczająco tkanki kostnej, co w sposób istotny ogranicza jego zastosowanie w schorzeniach zatok przynosowych i sprawia, że ta technika obrazowa w większości przypadków stanowi uzupełnienie TK.

1.5. Leczenie zachowawcze chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych

Celem leczenia chorych z PZZP jest wygaszenie procesu zapalenia błony śluzowej zatok przynosowych, a w konsekwencji likwidacja lub zmniejszenie obrzęku błony śluzowej, zapewnienie prawidłowej wentylacji zatok oraz usunięcie zakażeń bakteryjnych, co prowadzi do zmniejszenia dolegliwości wynikających z epizodów zaostrzeń. Zgodnie z wytycznymi EPOS z roku 2012 [8] farmakoterapia PZZP opiera się na stosowaniu glikokortykosteroidów i antybiotyków, których użycie jest uzupełnione zaleceniem włączenia leków przeciwalergicznych oraz roztworów soli fizjologicznej do płukania jamy nosa i zatok przynosowych [8]. Główną rolę w leczeniu PZZP z polipami eozynofilowymi pełnią glikokortykosteroidy podawane donosowo i/lub doustnie w zależności od nasilenia objawów choroby. Od wielu lat

znany jest ich przeciwzapalny i przeciwalergiczny efekt działania. Wynika on między innymi z obecności receptorów dla glikokortykosteroidów (GRbeta, GRalfa) zlokalizowanych na komórkach różnych tkanek, w tym nabłonka błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, limfocytach T, makrofagach, a przede wszystkim na eozynofilach tworzących nacieki zapalne w polipach nosa [70]. Skuteczność leczenia chorych z PZZP z polipami przy pomocy donosowych glikokortykosteroidów, oceniana w randomizowanych badaniach, została pozytywnie zaopiniowana, gdyż zaobserwowano wyraźną redukcję objawów choroby oraz zmniejszenie wielkości polipów [71]. Glikokortykosteroidy donosowe znacząco zmniejszają częstość nawrotów polipów po operacjach endoskopowych nosa i zatok przynosowych, choć jak na razie nie ustalono ścisłych zaleceń dotyczących czasu ich stosowania. Jakkolwiek analizowano możliwość wystąpienia efektów ubocznych długotrwałego wewnątrznosowego stosowania glikokortykosteroidów to nie zaobserwowano hamowania osi przysadkowo-podwzgórzowej nawet przy równoczesnym leczeniu tych chorych glikokortykosteroidami wziewnymi z powodu współistniejącej astmy oskrzelowej [72]. Opisywane są natomiast miejscowe powikłania donosowej glikokortykosteroidoterapii takie jak krwawienia z błony śluzowej nosa, a nawet perforacje przegrody nosa, lecz wynikają one raczej z nieprawidłowej aplikacji leków. Skuteczność stosowania glikokortykosteroidów donosowych zaobserwowano również u pacjentów z PZZP bez polipów nosa [73].

Pozytywny efekt stosowania glikokortykosteroidów doustnych potwierdzono w wielu badaniach, ale najistotniejsze wydają się wyniki uzyskane przez Hissaria i wsp. [74]. Badacze oceniając skuteczność czternastodniowej terapii doustnym prednisolonem w dawce 50 mg, zaobserwowali redukcję wielkości polipów oraz złagodzenie objawów klinicznych (zwłaszcza w zakresie poprawy węchu i drożności nosa). Wartość tych badań jest szczególnie duża, gdyż były przeprowadzone z podwójną ślepą próbą i grupą kontrolną, u której stosowano placebo. Wyniki te zostały potwierdzone przez innych badaczy [75]. Wy tłumaczeniem skuteczności działania glikokortykosteroidów na poziomie komórkowym, mogą być wyniki badań opublikowane przez Thibaut Van Zele i wsp. [76] Obserwowali oni znaczący spadek poziomu mediatorów zapalenia takich jak: eozynofilowa proteina kationowa, IL-5 i IgE w wydzielinie z nosa po 20 dniach kuracji. Niestety efekt ten najbardziej zauważalny w trzecim tygodniu leczenia, nie był trwały, co zaobserwowano po 8 tygodniach obserwacji trwającej 12 tygodni.

Według dokumentu EPOS 2012 [8] u chorych z PZZP zarówno z polipami jak i bez polipów zaleca się stosowanie doustnej antybiotykoterapii makrolidami (do 4 tygodni) w trakcie zaostrzeń PZZP, zaś kuracja trwająca ponad 12 tygodni rekomendowana jest jedynie u pacjentów z prawidłowym poziomem IgE celem poprawy efektywności polipragmazji.

Istnieją doniesienia naukowe wykazujące skuteczność długoterminowej kuracji makrolitami i doxycykliną, które przez hamowanie aktywności IL-1, IL-5, IL-8, TGF-1 mogą wyzwać apoptozę eozynofików i zmniejszenie ilości macierzy w biofilmach bakteryjnych [76, 77]. Opierając się na hipotezie traktującej obecność enterotoksyny gronkowcowej, jako przyczyny PZZP z polipami, skuteczność leczenia antybiotykami z grupy makrolidów wynika zapewne z ich szerokiego spektrum działania przeciwbakteryjnego oraz właściwości immunomodulujących tych preparatów.

Potwierdzono również dużą skuteczność stosowania irygacji jam nosa roztworami soli fizjologicznej lub w formie aerozoli, u chorych z alergicznym nieżytem nosa i PZZP, a w szczególności u pacjentów po przebytej operacji endoskopowej zatok przynosowych. Te technicznie proste do wykonania zabiegi z jednej strony ułatwiają usuwanie alergenów oraz innych czynników drażniących, z drugiej zaś przygotowują błonę śluzową do lepszej absorpcji aplikowanych donosowo glikokortykosteroidów [78]. Ciągłe aktualnym wyzwaniem dla zwolenników preparatów do irygacji jest opracowanie receptury roztworu usuwającego i zapobiegającego formowaniu się bakteryjnego biofilmu. Stosowanie bowiem w tym celu roztworów antybiotyków okazało się nieskuteczne [79]. Preparaty przeciwhistaminowe drugiej generacji w formie doustnej zalecane są jedynie u chorych z PZZP i polipami nosa oraz u tych, u których PZZP współistnieje z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Leki przeciwleukotrienowe okazały się być skuteczne w połączeniu z glikokortykosteroidami donosowymi lub doustnymi, u chorych cierpiących na PZZP z polipami i astmę oskrzelową lub NNLP [80, 81]. Berger i wsp. [82] donoszą z kolei o największej skuteczności tych leków w wypadku stosowania ich donosowo. Nadzieję na uzyskanie lepszych efektów leczenia zachowawczego wiąże się z zastosowaniem monoklonalnych przeciwciał anty IL-5, farmakogenetyką oraz tworzeniem szczepionek genetycznych.

1.6. Leczenie chirurgiczne techniką endoskopową chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych

Endoskopowa technika operacji zatok przynosowych narodziła się w latach 70. i w początkach 80. XX-wieku, a za jej twórcę uważa się Messerklingera [83]. Była ona wynikiem prac nad poznaniem roli kompleksu ujściowo-przewodowego w prawidłowej wentylacji i drenażu zatok przynosowych. Do rozwoju i popularyzacji tej metody w Europie przyczynił się następnie Stammberger [84], zaś w Stanach Zjednoczonych Kennedy [85]. Pod nazwą funkcjonalnej endoskopowej operacji zatok (FESS-Functional Endoscopic Sinus Surgery

zwaną techniką Messerklingera) rozumiemy zabieg operacyjny podczas którego w sposób minimalnie inwazyjny usuwa się z rejonu komórek sitowych przednich lub/i przewodu nosowego środkowego, wyłącznie te elementy zmienionej zapalnie błony śluzowej, które zaburzają fizjologiczną wentylację i drenaż zatok. Przy większym miejscowym zaawansowaniu procesu zapalnego obejmującym jedno lub obustronnie kilka zatok przynosowych preferowane jest postępowanie bardziej radykalne w stosunku do błony śluzowej wraz z szerokim otwarciem wszystkich zatok, co określane jest nazwą endoskopowej operacji zatok (ESS- Endoscopic Sinus Surgery, technika Wiganda). Endoskopowa operacja zatok przynosowych ESS (Endoscopic Sinus Surgery) stała się złotym standardem w leczeniu chorych z PZZP, w przypadkach, kiedy zawodzą terapeutyczne metody postępowania zachowawczego [86]. Liczne publikacje wykazują skuteczność tej metody potwierdzoną zarówno w badaniach dotyczących krótkoterminowych jak i długoterminowych obserwacji pooperacyjnych [87]. W drugiej połowie lat 90-tych XX wieku starano się usprawnić tą technikę operacyjną, czego owocem było wprowadzenie mikrobebidera [88]. Narzędzie to w rękach doświadczonego chirurga, umożliwia jednocześnie usuwanie zmian zapalnych i aspirowanie ich wraz z krwią, co znacząco skraca czas operacji oraz zwiększa jej bezpieczeństwo i skuteczność poprzez poprawę wizualizacji pola operacyjnego. Zaletą tej techniki okazała się być również możliwość mechanicznego usuwania biofilmu z powierzchni błony śluzowej nosa i przestrzeni zatok przynosowych. Zakres operacji uzależniony jest od rozległości procesu zapalnego. Zabieg operacyjny, podczas którego następuje obustronne otwarcie zatok czołowych, szczękowych, sitowych oraz klinowej nosi nazwę frontosfenoetmoidektomii obustronnej. Dalszym kierunkiem ewolucji chirurgii endoskopowej stało się wykorzystanie jej do usuwania łagodnych, a nawet niektórych złośliwych guzów nosa, zatok przynosowych i nosowej części gardła [89]. Ocena wyników leczenia z użyciem technik chirurgii endoskopowej, opierająca się na długoterminowej obserwacji chorych z brodawczakiem odwróconym wykazuje porównywalne, a niekiedy nawet lepsze efekty od tych, które uzyskano stosując chirurgiczne dojścia zewnętrzne [90]. Podobne wyniki przyniosła analiza efektów zastosowania chirurgii endoskopowej u pacjentów z guzami złośliwymi zatok [91]. Chirurgia endoskopowa znalazła również zastosowanie w dekompresji oczodołu, dekompresji nerwu wzrokowego, a w ręku neurochirurga jest skuteczną techniką operacyjną w przypadkach patologii przedniego, środkowego i tylnego dołu czaszki. Powikłania zabiegów wykonywanych techniką endoskopową występują średnio u 1% operowanych [92, 93], ale mogą sięgać nawet 7% podczas reoperacji [94-96]. W trakcie zabiegu operacyjnego może nastąpić krwawienie z uszkodzonych naczyń sitowych lub tętnic tylnych przegrody nosa, uszkodzenie blaszki sitowej z wyciekami płynu

mózgowo-rdzeniowego, przemijająca, a nawet trwała utrata wzroku w wyniku uszkodzenia nerwu wzrokowego lub jego ucisku, odma podskórna oczodołu w efekcie uszkodzenia błaszki papierowatej oraz uszkodzenie dróg nosowo-łzowych. Innymi powikłaniami pooperacyjnymi mogą być zrosty pomiędzy małżowiną środkową, a boczną ścianą nosa lub przegrodą, powstanie ziarniny i wtórnych zakażeń bakteryjnych.

Wiedza na temat czynników sprzyjających rozwojowi PZZP wydaje się być bardzo rozległa, ale nadal jest niewystarczająca dla udzielenia jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, co decyduje o trudnościach pojawiających się podczas leczenia, a także w uzyskaniu całkowitego wyleczenia wielu chorych z PZZP. Dlatego też mimo ponad trzydziestoletnich wielodyscyplinarnych badań nad tym problemem nie jest możliwe przewidzenie przebiegu choroby.

2. Założenia i cele

Na podstawie dużych badań populacyjnych stwierdzono, iż rocznie z powodu PZZP w USA jest leczonych 30 mln osób. Mimo, że schorzenie to jest rozpoznawane u 2% pacjentów odwiedzających gabinety lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, to jego przyczyna, mechanizmy podtrzymujące przewlekły stan zapalny oraz trudności występujące podczas jego leczenia pozostają niejasne [96]. W ostatnich latach opublikowano wiele prac analizujących efekty leczenia zachowawczego i chirurgicznego pacjentów z PZZP. W dostępnej literaturze, autorka tej rozprawy, nie natrafiła natomiast na pracę porównującą efekty leczenia chorych cierpiących na PZZP z polipami i bez polipów, ani badającą wpływ różnych czynników etiologicznych, na wyniki leczenia tych chorych. Analiza przebiegu schorzenia z uwzględnieniem różnic charakteryzujących wymienione grupy pacjentów może wzbogacić wiedzę na temat patofizjologii PZZP oraz mieć wpływ na zdolność przewidywania naturalnego przebiegu choroby oraz efektów jej leczenia.

Dlatego też cele pracy zostały następująco sformułowane:

1. Poszukiwanie zależności pomiędzy występowaniem PZZP z polipami i bez polipów, a wiekiem chorych, współistnieniem zmienności budowy anatomicznej bocznej ścianyny nosa i przegrody nosa oraz chorób takich jak alergia, astma oskrzelowa oraz NNLP.
2. Poszukiwanie zależności pomiędzy zaawansowaniem miejscowego zapalenia błony śluzowej ocenianym na podstawie obrazu TK zatok przynosowych, subiektywnym i obiektywnym nasileniem objawów PZZP oraz zakażeniem bakteryjnym, a obecnością lub brakiem polipów.
3. Ocena i porównanie wczesnych efektów leczenia chorych na PZZP z polipami oraz bez polipów nosa, przy zastosowaniu kryteriów subiektywnych i obiektywnych.
4. Ocena wpływu chorób współistniejących takich jak: alergia, astma oskrzelowa i NNLP oraz zakażeń bakteryjnych na efekty leczenia chirurgicznego wraz z pooperacyjnym leczeniem zachowawczym pacjentów cierpiących na PZZP z polipami oraz bez polipów.

3. Materiał

Badanie miało charakter prospektywnej analizy wyników badań chorych operowanych wyłącznie metodą endoskopową z powodu PZZP w latach 2007-2009 w Klinice Otolaryngologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. W tym czasie zostało poddanych operacji metodą endoskopową 621 chorych na PZZP. Przebadano 115 chorych, z czego kryteria włączenia i wyłączenia spełniło 101 pacjentów z PZZP, w tym 51 z PZZP z polipami i 50 chorych z PZZP bez polipów.

Chorzy objęci badaniem byli leczeni operacyjnie z powodu PZZP po raz pierwszy w życiu, a zabieg frontosfenoetmoidektomii obustronnej przeprowadził ten sam doświadczony w operacjach endoskopowych chirurg. W badaniu wzięli udział tylko pacjenci, którzy po zapoznaniu się z jego przebiegiem świadomie pisemnie wyrazili na nie zgodę. Jedynym wyjątkiem od standardowego postępowania w przypadkach chorych z PZZP przygotowywanych do zabiegu w Klinice Otolaryngologii w Krakowie było wypełnienie przez pacjentów kwestionariusza oceniającego nasilenie objawów subiektywnych przed operacją oraz po 3 i 6 miesiącach po jej przebyciu. Wszyscy chorzy uczestniczący w badaniu byli poddani rutynowej opiece przed i pooperacyjnej

Kryteria włączenia do badania:

1. Rozpoznanie PZZP ustalone w oparciu o kryteria EPOS2007 [7].
2. Wiek: ukończone 18 lat.
3. Pacjent był poddany leczeniu operacyjnemu zatok przynosowych po raz pierwszy w życiu
4. Świadoma zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia:

1. Przebyty wcześniej zabieg operacyjny zatok przynosowych z dojścia zewnętrznego lub techniką endoskopową.
2. Objawy zaostrzenia PZZP w okresie 3 tygodni poprzedzających zabieg operacyjny.
3. Obecność powikłań zapalenia zatok przynosowych.
4. Choroba nowotworowa lub obecność ciała obcego w obrębie zatok przynosowych.
5. Refluks żołądkowo-przełykowy.
6. Mukowiscydoza.

7. Choroba autoimmunologiczna z zajęciem zatok (zespół Churg-Strausa, ziarniniak Wegenera)
8. Potwierdzone klinicznie wrodzone dysfunkcje rzęsek błony śluzowej.
9. Udokumentowane niedobory odporności.
10. Niedoczynność tarczycy.
11. Przebyty uraz czaszkowo-mózgowy, operacja neurochirurgiczna lub wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego.
12. Śródoperacyjne i okołooperacyjne powikłania endoskopowej operacji zatok przynosowych (np. nawracające krwawienia, powikłania oczodołowe, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego)
13. Brak zgody pacjenta.

4. Metodyka badań

4.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Pacjenci z rozpoznaniem PZZP postawionym w oparciu o kryteria EPOS 2007 [7], byli w trybie ambulatoryjnym kwalifikowani do endoskopowej operacji zatok na podstawie zgłaszanych objawów klinicznych, badania laryngologicznego, wyników tomografii komputerowej i braku poprawy stanu zdrowia, pomimo prowadzonej przez okres co najmniej 4 tygodniowej terapii farmakologicznej, zgodnie z zaleceniami EPOS 2007 [7].

W dniu przyjęcia do Kliniki przed planowanym leczeniem operacyjnym u wszystkich chorych przeprowadzono wywiad lekarski, badanie laryngologiczne wzornikowe, endoskopowe jam nosa oraz ocenę TK zatok przynosowych. Pacjenci samodzielnie wypełniali przygotowany przez autora na potrzeby badania kwestionariusz /Aneks 1/ zawierający zestaw pytań dotyczących:

- Podstawowych danych osobowych chorego (imię, nazwisko, wiek, płeć)
- Czasu utrzymywania się dolegliwości ze strony zatok przynosowych
- Współistnienia innych schorzeń, a w szczególności alergii, astmy oskrzelowej i NNLP, przebytych urazów i operacji twarzoczaszki, chorób nowotworowych, refluksu żołądkowo-przełykowego, niedoczynności tarczycy.

Rozpoznanie wyżej wymienionych chorób współistniejących były oparte na badaniach przeprowadzonych przed przyjęciem do Kliniki Otolaryngologii CMUJ w stosownych ośrodkach diagnostycznych i potwierdzone odpowiednią dokumentacją medyczną.

4.2. Ocena zaawansowania przewlekłego zapalenia zatok przynosowych w obrazie tomografii komputerowej (wg Lund i Mackaya)

Przy pomocy skali L-M (wg Lund i Mackaya) oceniano obraz TK zatok przynosowych w płaszczyźnie czołowej i horyzontalnej (w oknie kostnym) [69] wykonany w trakcie diagnostyki przedoperacyjnej /Aneks 2/. W zależności od stopnia zaawansowania miejscowego przyporządkowano, każdej z zatok przynosowych i oddzielnie dla lewej i prawej strony, 0 punktów w przypadku braku zmian zapalnych, 1 punkt przy częściowym lub 2 punkty przy całkowitym zaciemnieniu zatoki oraz 0 punktów w przypadku utrzymanej drożności kompleksu ujściowo-przewodowego, a 2 punkty przy niedrożnym kompleksie ujściowo-przewodowym uzyskując maksymalnie 24 punkty. Na potrzeby analizy statystycznej wyróżniono trzy zakresy średnich wartości punktowych odpowiadających zaawansowaniu zmian zapalnych

w obrazie TK: zakres 0-7 pkt odpowiadający niewielkiemu nasileniu, zakres 8-15 pkt odpowiadający średniemu nasileniu zmian oraz 16-24 pkt odpowiadający zaawansowanym zmianom zapalnym w obrazie TK. Badania TK wykonane były w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej Szpitala Uniwersyteckiego pod kierownictwem prof. dr. hab. med. A. Urbanika.

4.3. Subiektywna ocena nasilenia dolegliwości z zastosowaniem skali LS (wg Likert)

Do oceny jakości życia chorych zastosowano siedmiostopniową (0-6 pkt) subiektywną skalę przedstawiającą stopień nasilenia jedenastu objawów klinicznych PZZP [97]. Skala jest oparta na ocenie obecności tzw. głównych objawów PZZP takich jak: blokada nosa, bezbarwna lub ropna wydzielina z nosa/katar zanosowy, ból twarzy/uczucie ucisku twarzy, osłabienie węchu oraz na obecności dodatkowych objawów PZZP takich jak ból głowy, bóle/pełność w uchu, kaszel, nieprzyjemny zapach z ust, ból zębów, zmęczenie, gorączka /Aneks 3/.

Każdy z tych objawów klinicznych był oceniany niezależnie. Następnie sumowano wyniki uzyskując od 0 do 66 punktów osobno dla badania przed zabiegiem operacyjnym, a następnie w takim samym zakresie od 0 do 66 punktów w trakcie rutynowych kontroli endoskopowych po 3 i 6 miesiącach od operacji. Dla potrzeb analizy statystycznej autorka pracy wyróżniła podczas każdego badania 4 grupy chorych w oparciu o wyniki skali punktowej. Podział ten uwzględniał nasilenie objawów.

- 0-11 pkt: lekki stopień nasilenia objawów
- 12-33 pkt: dolegliwości łagodne
- 34-44 pkt: dolegliwości średnio nasilone
- 45-66 pkt: ciężkie objawy.

4.4. Obiektywna ocena endoskopowa jam nosa i zatok przynosowych z zastosowaniem skali endoskopowej Endo (wg Fokkensa i wsp.)

Wszyscy pacjenci objęci badaniem w okresie przed i pooperacyjnym byli poddani dokonanej przez ten sam zespół badaczy standardowo stosowanej w Klinice procedurze badania endoskopowego jam nosa, której wyniki zostały umieszczone w kwestionariuszu. W znieczuleniu miejscowym 2% Lignocainą, przy użyciu endoskopu z optyką 30° i/lub 45°, przed zabiegiem operacyjnym oceniano obecność i kolor wydzieliny, obrzęk błony śluzowej małżowin nosowych, obecność polipów, strupów i zrostów oddzielnie w każdej z jam nosa [6].

Podobne badanie przeprowadzono po 3 i 6 miesiącach po operacji. Przedoperacyjne stwierdzenie polipów w przewodzie nosowym środkowym lub ich brak był podstawą do podziału na grupy pacjentów z PZZP z polipami i bez polipów. Zgodnie z tą obiektywną skalą oceny, maksymalna ilość punktów, jaką można przyporządkować podczas badania wynosiła 14 punktów dla obu jam nosa /Aneks 4/. Dla potrzeb statystyki obliczono średnie wartości punktowe dla wszystkich badanych, a następnie osobno dla grupy chorych z polipami i bez polipów nosa. Badanie endoskopowe przedoperacyjne służyło również ocenie stopnia skrzywienia przegrody nosa względem małżowiny nosowej środkowej wg skali Levine i Maya [4] /Aneks 5/ oraz ocenie obecności wariantów anatomicznych budowy bocznej ściany nosa.

4.5. Postępowanie śródoperacyjne

Wszyscy chorzy operowani byli techniką endoskopową w znieczuleniu ogólnym, przez jednego chirurga z wieloletnim doświadczeniem. Wybór techniki endoskopowej wynika z wielu korzyści jakie przynosi ona w porównaniu do klasycznych zewnątrznosowych dojsć operacyjnych do zatok przynosowych. Przy zastosowaniu różnego typu optyk (0, 30, 45 stopni) umożliwia dobrą wizualizację jam nosa i zatok przynosowych i precyzyjne usunięcie pod kontrolą wzroku patologii z zachowaniem nienaruszonych struktur anatomicznych. Zachowanie wysp niezmienionej chorobowo błony śluzowej zatok przynosowych oraz przywrócenie warunków fizjologicznej wentylacji zatok zapewnia regenerację błony śluzowej i zapobiega tworzeniu się ziarniny na obnażonej kości. Zastosowana technika endoskopowa została opracowana przez Wiganda i określana jest jako całkowita frontosfenoetmoidektomia. Polega na stopniowym usuwaniu patologicznej błony śluzowej postępując od tylnej części jamy nosa i zatok przynosowych ku przodowi, co zapewnia zachowanie bezpieczeństwa w stosunku do sąsiadujących z nimi struktur dołu środkowego i przedniego czaszki. O ile występuje skrzywienie przegrody nosa uniemożliwiające lub utrudniające bezpieczne przeprowadzenie operacji endoskopowej zatok przynosowych lub utrudniające toaletę pooperacyjną, należy przed rozpoczęciem zasadniczej procedury wykonać septoplastykę techniką Cottle'a. Po anemizacji błony śluzowej jam nosa następuje medializacja małżowin środkowych, identyfikacja wyrostka haczykowatego i puszek sitowej, o ile przewody nosowe nie są wypełnione polipami. Jeżeli polipy wypełniają jamę nosową zostają usunięte, aby umożliwić wizualizację struktur anatomicznych, co jest niezbędne do bezpiecznego przeprowadzenia zabiegu. Kolejnym etapem jest usunięcie wyrostka haczykowatego, otwarcie puszek sitowej, a następnie poszerzenie

ujścia zatoki szczękowej ku dołowi i ku przodowi. Jeśli istnieją dodatkowe ujścia zatok szczękowych w obrębie ciemiaczka tylnego, to należy te otwory połączyć z głównym ujściem zatoki szczękowej. Dzięki tym działaniom uzyskujemy wgląd do wnętrza zatoki szczękowej i możliwość oceny toczących się tam procesów patologicznych. Jeżeli w zatoce szczękowej znajduje się polip (polipy) to należy go usunąć z pozostawieniem błony śluzowej wyściełającej zatokę. Dalszym krokiem jest identyfikacja ujścia zatoki klinowej w obrębie przewodu nosowego górnego lub zachyłka klinowo-sitowego oraz poszerzenie ujścia ku dołowi i przyśrodkowo. Inspekcja wnętrza zatoki oraz strategia postępowania z błoną śluzową ją wyściełającą, jak też z ewentualnym (ewentualnymi) polipem (polipami) jest analogiczna jak powyżej opisane postępowanie dotyczące zatoki szczękowej. Kolejne etapy operacji polegają na otwarciu komórek sitowych tylnych, a następnie przednich, usunięciu zlokalizowanych tam polipów i przegród kostnych oddzielających komórki sitowe wraz z pokrywającą je zmienioną zapalnie błoną śluzową. Zachowujemy błonę śluzową pokrywającą blaszkę oczodołową, małżowinę środkową, strop jamy nosową oraz przegrody nosa. Zakończeniem operacji jest identyfikacja zachyłka czołowego, otwarcie komórek tworzących próg nosa oraz komórek czołowych o ile takie występują. Polipy zlokalizowane w tej okolicy także powinny zostać usunięte. Taktyka zachowania błony śluzowej w obrębie zatoki czołowej oraz okolicy jej ujścia wynika z konieczności zapobiegania powstaniu pooperacyjnych zrostów, które mogą doprowadzić do jatrogennej obliteracji ujścia zatoki czołowej. Zabieg kończy wprowadzenie opatrunku do przewodu nosowego środkowego. Zaletą metody jest unikanie nieraz rozległych i szpecących cięć skóry niezbędnych przy stosowaniu dojść zewnętrznych, znaczne ograniczenie bólu pooperacyjnego i krótki okres hospitalizacji.

U wszystkich chorych przeprowadzono obustronną frontosfenoetmoidektomię, a dodatkowo chorzy z III lub IV stopniem skrzywienia przegrody nosa wg klasyfikacji Levine i Maya /Aneks 5/ zostali poddani jednocześnie korekcji przegrody nosa.

4.6. Badanie mikrobiologiczne wydzieliny pobranej z zatok przynosowych

Wymazy do badania bakteriologicznego pobierano w aseptycznych warunkach sali operacyjnej po przemyciu sterylizującym płynem twarzy i przedsionka nosa i po standardowym zabezpieczeniu pola operacyjnego obłożeniem chirurgicznym. Pod kontrolą endoskopu podłączonego do toru wizyjnego, przy użyciu standardowej próbówki z podłożem transportowym dla bakterii tlenowych i grzybów precyzyjnie pobierano obustronnie wymaz z okolicy kompleksu ujściowo-przewodowego z rejonu przewodu nosowego środkowego. Probówkę trans-

portowano w temperaturze pokojowej do trzech godzin od momentu pobrania materiału. Następnie zgodnie z procedurą zabiegu po otwarciu i poszerzeniu ujścia naturalnego zatok szczękowych, do światła podawano 4 ml roztworu sterylnej soli fizjologicznej w temperaturze ciała, którą następnie aspirowano do strzykawki. Aspirat z zatok transportowano w strzykawce bez powietrza w czasie do 60 minut od momentu pobrania, w temperaturze pokojowej celem identyfikacji bakterii beztlenowych. Badanie mikrobiologiczne każdorazowo obejmowało również kontrolną próbkę roztworu soli fizjologicznej podawanej do światła zatoki. Badania mikrobiologiczne mające na celu izolację i hodowlę bakterii tlenowych, beztlenowych i grzybów były wykonywane w Zakładzie Mikrobiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie pod kierownictwem Pani dr Jolanty Kędzierskiej. Uzyskane wyniki badań mikrobiologicznych umieszczono w arkuszu badania /Aneks 6/.

4.7. Badanie histopatologiczne błony śluzowej zatok przynosowych

Fragmety błony śluzowej, rutynowo usuwane w trakcie operacji endoskopowej, wysyłano utrwalone w formalinie do badania histopatologicznego. Analiza wszystkich próbek była dokonana w Zakładzie Patomorfologii Klinicznej i Doświadczalnej UJCM pod kierownictwem Pana dr. hab. med. D. Adamka. W oparciu o uzyskane wyniki histopatologiczne wyłączono z badania pacjentów, u których rozpoznano inne schorzenie zatok przynosowych niż PZZP zgodnie z kryteriami wyłączenia (Rozdział 3.0). Uzyskane wyniki badań histopatologicznych umieszczono w arkuszu badań /Aneks 7/.

4.8. Postępowanie pooperacyjne

Pacjenci zakwalifikowani do badania, podobnie jak wszyscy operowani techniką endoskopową w Klinice Otolaryngologii CMUJ, zostali poddani standardowej procedurze leczenia i kontroli pooperacyjnej. W okresie pooperacyjnym w trakcie hospitalizacji pacjenci otrzymali empiryczną dożylną antybiotykoterapię (makrolidy) przedłużoną na kolejne 10 dni w formie doustnej. Dodatkowo zalecono leki mukolityczne, sól fizjologiczną do irygacji jamy nosa, glikokortykosteroid donosowy oraz w przypadkach chorych z potwierdzoną alergią lek przeciwhistaminowy, a pacjentom z NNLP zaordynowano glikokortykosteroid w formie doustnej na okres 3-4 tygodni w dawce malejącej zgodnie z wytycznymi EPOS 2007 [7]. Kolejne kontrole endoskopowe przeprowadzono rutynowo po upływie dwóch i trzech tygodni, a następnie po 3 i 6 miesiącach po zabiegu zgodnie z planem badania. U chorych, u których otrzymano wynik badania bakteriologicznego z antybiogramem wskazującym na oporność na

stosowany antybiotyk, modyfikowano terapię uwzględniając tą informację. W trakcie badań kontrolnych po 3 i 6 miesiącach od operacji oceniano stopień nasilenia objawów subiektywnych PZZP stosując skalę LS /Aneks 3/ oraz wykonywano badanie endoskopowe nosa i zatok przynosowych w znieczuleniu miejscowym z zastosowaniem 2% Lignocainy. Badanie endoskopowe połączone z toaletą jam nosa i zatok przynosowych przeprowadzał operator, a wynik badania endoskopowego z użyciem skali Endo umieszczano w arkuszu badania /Aneks 4/.

4.9. Analiza statystyczna

Dane zawarte w kwestionariuszach poddano analizie statystycznej w Zakładzie Bioinformatyki i Telemedycyny Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego kierowanym przez Panią prof. dr hab. n. b. Irenę Roterman-Konieczną.

Dane medyczne o wartościach niemierzalnych (jakościowe) poddane zostały analizie statystycznej testem Wielopolowych tablic kontyngencji (tablice wielodzielcze) – test χ^2 .

Ten test weryfikuje hipotezę, że dwie jakościowe cechy w populacji badanej są niezależne. Jest metodą, dzięki której można się upewnić, czy dane zawarte w tabeli wielodzielczej dostarczają wystarczającego dowodu na związek badanych zmiennych. Do wyliczenia χ^2 zastosowano metodę Pearsona, którą potwierdzono testem Chi-kwadrat NW.

W przypadku wartości liczbowych badanych parametrów medycznych porównywano zależność statystyczną pomiędzy średnimi badanych grup (hipotezy statystyczne). Test wykorzystany w tym wnioskowaniu nosi nazwę testu Fishera zwanego testem analizy wariancji (w programie Statystyka jest to test ANOVA).

Testowanie statystyczne polega na wyznaczeniu funkcji testowej F_0 .

Hipotezę zerową H_0 o tym że wszystkie średnie są równe odrzucamy z ryzykiem błędu α , gdy:

$$F^0 > {}_{\alpha}F_{N-k}^{k-1}$$

Gdzie:

α – poziom ufności

N – liczba wszystkich obserwacji

k – liczba grup

F^0 – wartość testowej funkcji wyliczonej,

${}_{\alpha}F_{N-k}^{k-1}$ – α procentowa graniczna wartość odczytana z tablic F Snedecora

α – nazywane poziomem istotności (niekiedy poziomem ufności) jest to ryzyko błędu, czyli prawdopodobieństwo odrzucenia hipotezy w przypadku jej prawdziwości. Zazwyczaj za poziom istotności obiera się 5% (0,05) lub 1% (0,01). Oznacza to, że istnieje prawdopodobieństwo 5% lub 1% że hipoteza, którą uważamy za prawdziwą jest fałszywa. W pracy przyjęto $\alpha = 0,05$

Ostatnim testem wykorzystanym dla dwóch serii wyników dla tych samych elementów zebrane w różnym czasie lub dla dwóch różnych elementów zebranych w jednym czasie był test t – Studenta. Test ten jest testem dającym analogiczne wnioski, co test Fishera jednak odnosi się on do dwóch zbiorów wartości próby.

5. Wyniki badań

5.1. Analiza danych okresu przedoperacyjnego

5.1.1. Struktura wiekowa, ocena czasu trwania objawów choroby, współistnienia wariantów anatomicznych budowy jam nosa i zatok przynosowych oraz współistnienia alergii, astmy oskrzelowej, nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych i polipami oraz bez polipów nosa

Analizą objęto 101 chorych w tym 51 z PZZP i polipami nosa oraz 50 z PZZP bez polipów.

Najmłodszy chory miał 19, a najstarszy 75 lat. Średnia wieku dla grupy z PZZP z polipami wynosiła 43,55 lat, a dla chorych z PZZP bez polipów 40,58. W badaniu uczestniczyło 53 kobiety w tym 27 z PZZP z polipami i 26 bez polipów oraz odpowiednio po 24 mężczyzn w każdej z grup. A zatem grupy pod względem płci były porównywalne i reprezentatywne.

Tab. I. Liczba badanych, struktura wiekowa, płeć, średni czas trwania objawów PZZP do momentu podjęcia leczenia operacyjnego.

	Liczba badanych	Średnia wieku (lata)	Płeć		Średni czas trwania objawów PZZP	
			Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni
PZZP z polipami	51	43,55	27	24	4-5 lat	4-5 lat
PZZP bez polipów	50	40,58	26	24	2-3 lata	2-3 lata
Liczba ogółem	101	38,58	53	48		

Porównując średnią wieku chorych obu badanych grup nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi. Zarówno w grupie chorych z PZZP z polipami jak i cierpiących na PZZP bez polipów większość osób mieściła się w przedziale wiekowym pomiędzy 41-50 rok życia, natomiast średnia wieku pacjenta zgłaszającego się do leczenia operacyjnego z PZZP i polipami wynosiła 43,55 lat, a bez polipów nosa 40,58 lat (Tabela I)

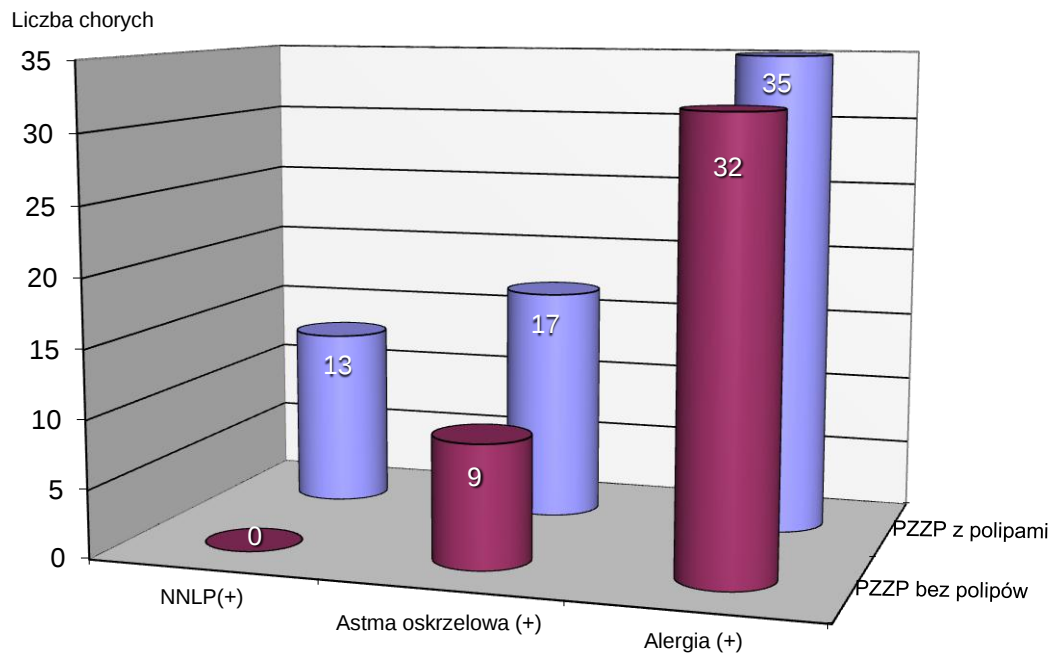
Porównano również w każdej z grup czas trwania objawów PZZP jaki upłynął od wystąpienia dolegliwości do momentu leczenia operacyjnego. Analiza statystyczna z użyciem testu tablic wielodzIELczych (Chi kwadrat Pearsona = 24,32) wykazała związek pomiędzy

czasem trwania objawów PZZP, a obecnością lub brakiem polipów nosa. Okazało się, że większość, bo 68,6% chorych z polipami nosa zgłasza się do leczenia operacyjnego po 5 latach trwania objawów, a jedynie 4,0% już po roku od wystąpienia dolegliwości. W grupie pacjentów z PZZP bez polipów 24,0% cierpiało na objawy PZZP ponad 5 lat przed operacją, zaś u 36,0% z nich dolegliwości utrzymywały się od 2 do 3 lat.

W wyniku analizy obrazów TK zatok przynosowych oraz badania endoskopowego wykonanego przed operacją nie stwierdzono zależności pomiędzy występowaniem czynników anatomicznych predysponujących do rozwoju PZZP, a rozpoznaniem PZZP z polipami lub bez polipów. U 50,5 % badanych nie stwierdzono żadnych odmienności budowy anatomicznej, u 39,6% rozpoznano skrzywienie przegrody nosa co najmniej w stopniu II wg Levine i Maya i tylko u 9,9% stwierdzono obecność jedno lub obustronnie małżowiny puszkowej.

Analogiczną analizą objęto również częstość występowania wariantów anatomicznych osobno w grupie z polipami i bez polipów uzyskując porównywalne wyniki. W grupie chorych z polipami u 50,9% nie stwierdzono żadnych odmienności budowy, u 43,1% zdiagnozowano skrzywienie przegrody co najmniej II stopnia wg Levine i Maya, a zaledwie u 5,9% pacjentów zidentyfikowano małżowinę puszkową. W grupie chorych bez polipów, u 50,0% pacjentów nie wykazano odmienności budowy bocznej ściany nosa ani przegrody, 36,0% miało skrzywienie przegrody co najmniej II stopnia wg Levine i Maya, a 14,0% jedno lub obustronną małżowinę puszkową.

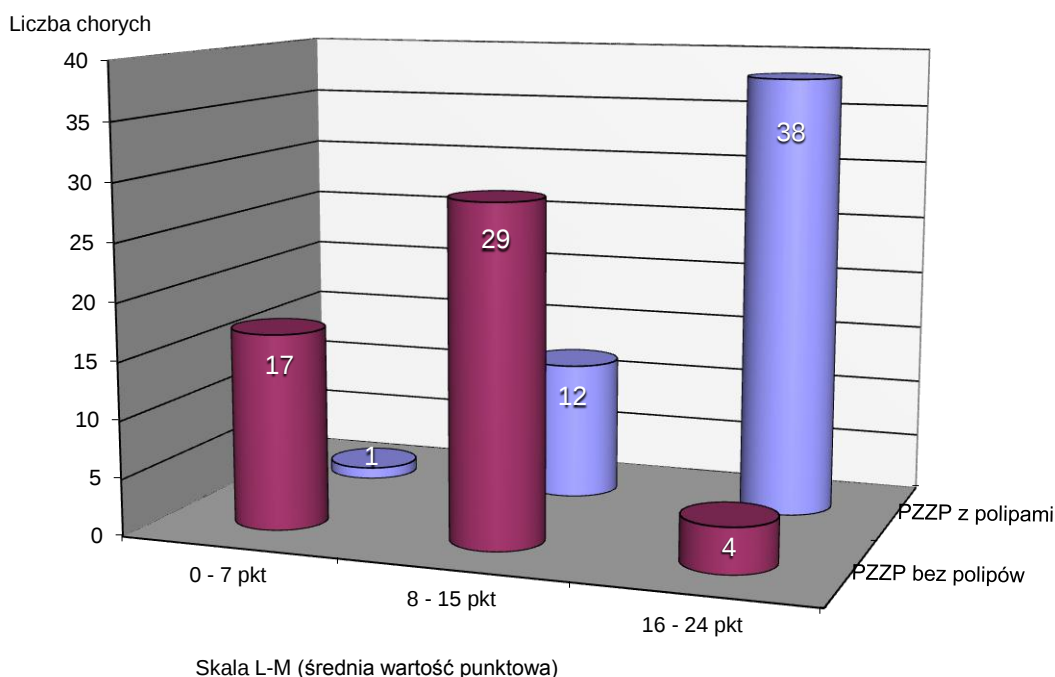
Przeprowadzając analizę statystyczną testów nieparametrycznych uzyskanych wyników szukano odpowiedzi na pytanie czy występowanie alergii, astmy oskrzelowej lub NNLP współistnieje z PZZP w każdej z badanych grup. Wykazano, że w grupie chorych z polipami tylko u 29,4% badanych nie występują żadne z wymienionych schorzeń, ale w grupie bez polipów takich chorych było aż 52,0%. Powyższe wyniki skłoniły do dalszych poszukiwań zależności pomiędzy częstością występowania alergii, astmy oskrzelowej, NNLP, a obecnością polipów w PZZP. Nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie zależności pomiędzy występowaniem alergii a obecnością polipów ($\chi^2 = 0,24$), ponieważ 31,3% pacjentów z polipami jak i 36,0% chorych bez polipów miało potwierdzoną alergię. O wiele częściej u pacjentów z polipami okazało się współistnienie astmy oskrzelowej, którą obciążonych było 17 (33,3 %) badanych, a kolejnych 13 (25,5%) chorych cierpiało na astmę w przebiegu NNLP. W grupie pacjentów z PZZP bez polipów tylko 9 (18,0 %) badanych leczyło się z powodu astmy oskrzelowej, a u żadnego z nich nie stwierdzono NNLP. Częstość współistnienia wyżej wymienionych chorób przedstawiono na rycinie 1.



Ryc. 1. Częstość występowania alergii, astmy oskrzelowej i NNLP u chorych z PZZP i polipami oraz PZZP bez polipów.

5.1.2. Ocena zaawansowania przewlekłego zapalenia zatok przynosowych w obrazie tomografii komputerowej (wg Lund i Mackaya)

Przed zabiegiem operacyjnym oceniano zaawansowanie PZZP na podstawie obrazów TK zatok przynosowych wg kryteriów skali Lund i Mackaya (L-M) /Aneks 2/. Średnia wartość punktowa tej oceny dla chorych z polipami wynosiła 18,60, a dla pacjentów bez polipów 8,88 co świadczy o znacząco większym zaawansowaniu miejscowym choroby u pacjentów z polipami. Analiza badanej grupy (n=101) wykazała bardzo mocną zależność (współczynnik Cramera 0,69) pomiędzy wynikami w skali L-M, a obecnością lub brakiem polipów. W wypadku chorych z PZZP i polipami większość z nich bo 38 (74,0%) uzyskała wynik liczbowy w skali L-M w najwyższym (16-24) przedziale, natomiast tylko 4 (8,0%) chorych bez polipów uzyskało tak wysoki wynik oceny zaawansowania choroby. Wyniki te przedstawiono na rycinie 2.



Ryc. 2. Przedoperacyjna ocena zaawansowania PZZP dokonana na podstawie badania TK zatok przynosowych przedstawiona w postaci częstości występowania trzech zakresów wartości punktowych w skali L-M dla grupy chorych z PZZP i polipami oraz PZZP bez polipów.

Kolejnym elementem analizy danych było poszukiwanie zależności pomiędzy zaawansowaniem PZZP ocenianym w oparciu o skalę L-M, a nasileniem objawów subiektywnych i obiektywnych przed zabiegiem operacyjnym. Przy użyciu testu wielodzielczych tabel kontyngencji wykazano, że wyniki punktowe w skali L-M w żadnym z trzech wydzielonych na potrzeby tej analizy przedziałów zaawansowania choroby (ocenianych na podstawie TK) nie wykazują zależności statystycznej ani z wynikami uzyskanymi na podstawie subiektywnej oceny nasilenia dolegliwości, ani na podstawie obiektywnej oceny endoskopowej jam nosa i zatok przynosowych.

5.1.3. Wyniki badań mikrobiologicznych

Dokonano oceny wpływu zakażeń bakteryjnych na rozwój i przebieg PZZP, a w szczególności poszukiwano różnicy w częstości występowania i rodzaju flory mikrobiologicznej pomiędzy chorującymi na PZZP z polipami i bez polipów. Zgodność wyników wymazów pobranych z okolicy kompleksu ujściowo-przewodowego z wynikami aspiratów pobranych ze światła zatok przynosowych potwierdzono u 91,0 % badanych. U 9,0% chorych uzyskano pozytywny wynik przy zastosowaniu tylko jednej techniki pobrania materiału (wymaz lub aspirat) i uwzględniono go w dalszej analizie. Wśród 101 badanych u 74 (73,3%), stwierdzono

obecność różnego gatunku patogennej flory bakteryjnej (Tab. II). Analiza statystyczna wykazała, że bakterie te częściej hoduje się z materiałów uzyskiwanych u chorych z polipami (Tab. III). Następnie analizowano rodzaj izolowanych mikroorganizmów stwierdzając, że w obu badanych grupach dominują bakterie tlenowe gram-dodatnie. Hodowle potwierdziły ich obecność w wydzielinie z zatok u 22 (43,1%) chorych z PZZP i polipami (Tab. IV) oraz u 18 (36,0 %) chorych z PZZP bez polipów (Tab. V). Różnica w częstości występowania patogenów tlenowych gram-dodatnich w obrębie badanych grup wzrastała, gdy do analizy włączono także tych chorych, u których stwierdzono mieszaną florę bakteryjną. I tak w wypadku PZZP z polipami obecność takiej flory stwierdzono u 31 chorych (60,8%) w porównaniu z 19 chorymi (38,0%) z grupy z PZZP bez polipów. Bakterie tlenowe gram-ujemne nieco częściej identyfikowano w wydzielinie pobranej od pacjentów z PZZP bez polipów niż u tych z polipami nosa (26,0% vs 21,6%). U dwóch pacjentów w hodowli zidentyfikowano grzyby, u jednego bakterie beztlenowe. Ze względu na znikomą liczebność tych patogenów nie uwzględniono tych danych w analizie statystycznej. Najczęściej stwierdzanym patogenem w obu analizowanych grupach był *Staphylococcus aureus*.

Tab. II. Wyniki badań bakteriologicznych chorych z PZZP (n=101).

Częstość i rodzaj patogenów bakteryjnych u chorych z PZZP					
	Brak patogenu	Flora Gram +	Flora Gram –	Flora mieszana	Liczba chorych
Brak patogenu	27	0	0	0	27
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	29	0	1	30
<i>Escherichia coli</i>	0	0	7	1	8
<i>Klebsiella oxytoca/pneumoniae</i>	0	0	6	2	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	6	0	6
<i>Citrobacter koseri</i>	0	0	1	1	2
Coagulase-negative <i>Staphylococci</i>	0	11	0	0	11
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	2	0	2
<i>Morganella morganii</i>	0	0	1	1	2
<i>Enterobacter colacae</i>	0	0	1	1	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	0	0	2	2
<i>Streptococcus β-haemolyticus</i>	0	0	0	1	1
Ogółem	27	40	24	10	101
% ogółu	26,7%	39,6%	23,8%	9,9%	100,0%

Tab. III. Częstość występowania patogenów bakteryjnych
u chorych z PZZP i polipami oraz bez polipów.

	Brak patogenów bakteryjnych	Obecność patogenów bakteryjnych	Liczba chorych
Chorzy z PZZP z polipami	9 (17,7%)	42 (82,4%)	51
Chorzy z PZZP bez polipów	18 (36,0%)	32 (64,0%)	50

Tab. IV. Wyniki badań mikrobiologicznych chorych z PZZP i polipami nosa (n=51).

Częstość i rodzaj patogenów bakteryjnych u chorych z PZZP i polipami					
	Brak patogenu	Flora Gram +	Flora Gram –	Flora mieszana	Liczba chorych
Brak patogenu	9	0	0	0	9
Staphylococcus aureus	0	17	0	1	18
Escherichia coli	0	0	4	1	5
Klebsiella oxytoca/pneumoniae	0	0	3	2	5
Pseudomonas aeruginosa	0	0	3	0	3
Coagulase-negative Staphylococci	0	5	0	0	5
Morganella morganii	0	0	0	1	1
Enterobacter cloacae	0	0	1	1	2
Haemophilus influenzae	0	0	0	2	2
Streptococcus β -haemolyticus	0	0	0	1	1
Ogółem	9	22	11	9	51
% ogółu	17,6%	43,1%	21,6%	17,7%	100,0%

Tab. V. Wyniki badań mikrobiologicznych chorych z PZZP bez polipów nosa (n=50).

Częstość i rodzaj patogenów bakteryjnych u chorych z PZZP i polipami					
	Brak patogenu	Flora Gram +	Flora Gram –	Flora mieszana	Liczba chorych
Brak patogenu	18	0	0	0	18
Staphylococcus aureus	0	12	0	0	12
Escherichia coli	0	0	3	0	3
Klebsiella oxytoca/pneumoniae	0	0	3	0	3
Pseudomonas aeruginosa	0	0	3	0	3
Citrobacter koseri	0	0	1	1	2
Coagulase-negative Staphylococci	0	6	0	0	6
Proteus mirabilis	0	0	2	0	2
Morganella morganii	0	0	1	0	1
Ogółem	18	18	13	1	50
% ogółu	36,0%	36,0%	26,0%	2,0%	100,0%

5.2. Ocena efektów leczenia chirurgicznego i pooperacyjnego leczenia zachowawczego chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych

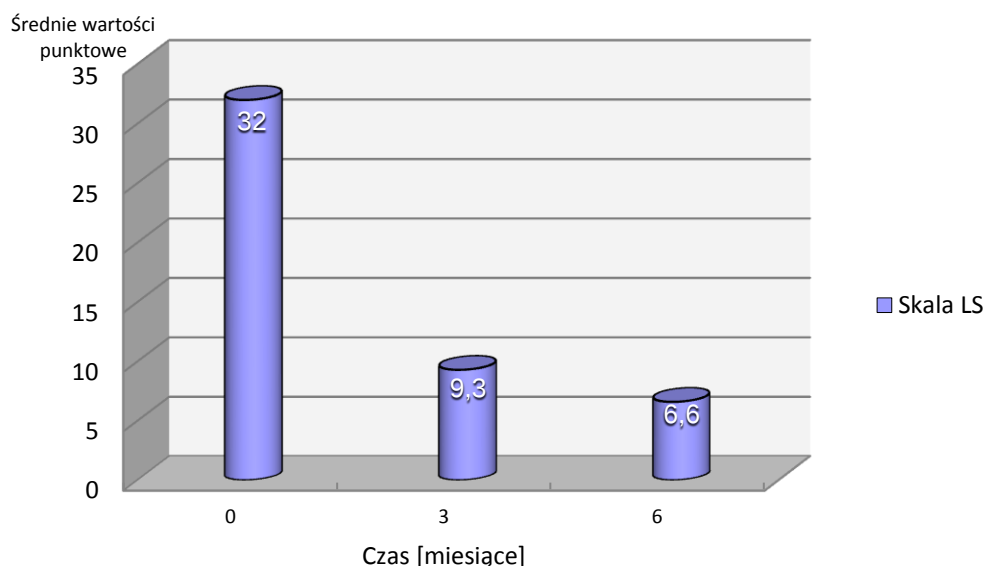
5.2.1. Subiektywna ocena nasilenia dolegliwości z zastosowaniem skali LS

Efekty leczenia chirurgicznego metodą endoskopową chorych z PZZP analizowano porównując stopień nasilenia objawów subiektywnych zgłaszanych przez pacjentów przed zabiegiem (LS0) z wartościami uzyskanymi po trzymiesięcznym (LS3) i sześciomiesięcznym (LS6) okresie obserwacji pooperacyjnej. W tym celu zastosowano 7-punktową skalę LS do oceny nasilenia objawów klinicznych PZZP /Aneks 3/. Wyniki badania przedstawiono w tabeli VI.

Tab. VI. Subiektywna ocena nasilenia dolegliwości wyrażona średnią wartością punktową w skali LS przed operacją oraz po 3 i 6 miesiącach po operacji dla wszystkich chorych (n=101) z PZZP.

	LS0 (przed operacją)	SD	LS3 (po 3 miesiącach po operacji)	SD	LS6 (po 6 miesiącach po operacji)	SD
Skala LS (średnie wartości punktowe)	32,00	13,98	9,30	4,41	6,60	2,09

Test najmniejszych istotnych różnic wykazał stopniowe zmniejszanie subiektywnych dolegliwości. W ciągu trzech pierwszych miesięcy dolegliwości zmniejszyły się 3,5 krotnie, a pomiędzy badaniem wykonanym po 3 miesiącach i po 6 miesiącach 1,5 krotnie. W wyniku obserwacji trwającej 6 miesięcy od przeprowadzonego zabiegu stwierdzono 5-krotne zmniejszenie dolegliwości ocenianych subiektywnie przez operowanych (n=101). (Tab. VI, Ryc. 3)



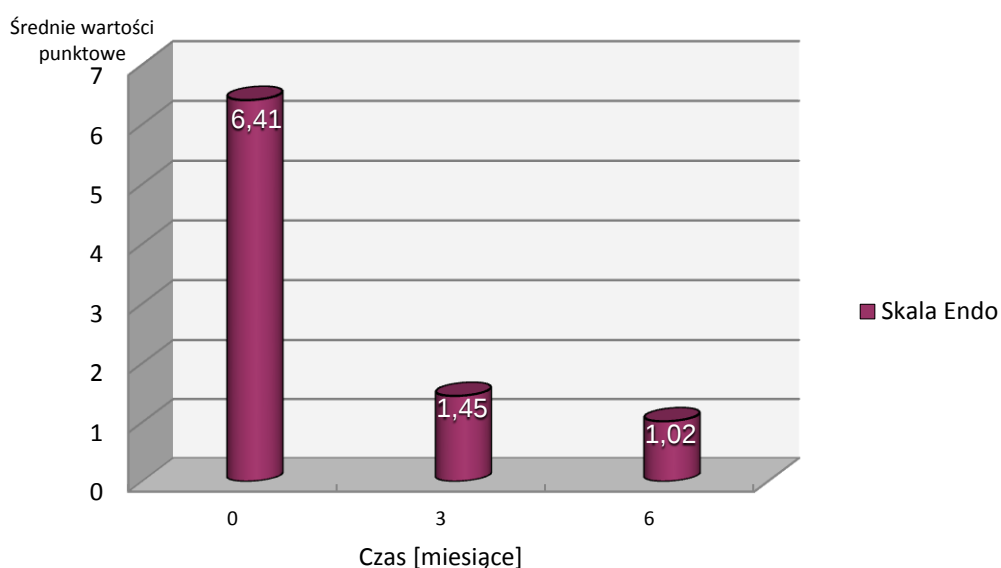
Ryc. 3. Subiektywna ocena nasilenia dolegliwości wyrażona średnią wartością punktową w skali LS przed operacją, po 3 i 6 miesiącach po operacji dla wszystkich chorych (n=101) z PZZP.

5.2.2. Obiektywna ocena endoskopowa jam nosa i zatok przynosowych z zastosowaniem skali endoskopowej Endo

Podczas obserwacji w ciągu pierwszych 3 miesięcy po zabiegu obraz endoskopowy uległ 4,4-krotnej poprawie, natomiast w kontrolnych badaniach endoskopowych wykonanych pomiędzy 3 a 6 miesiącem nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między średnimi wartościami punktowymi. Porównując przedoperacyjny obraz badania endoskopowego (Endo0) z obrazem po 6 miesiącach (Endo6) obserwuje się aż 6,2-krotną poprawę stanu miejscowego. (Tab. VII, Ryc. 4).

Tab. VII. Obiektywna ocena stanu miejscowego uzyskana wyrażona średnią wartością punktową w skali Endo przed operacją oraz po 3 i 6 miesiącach po operacji dla wszystkich chorych (n=101) z PZZP

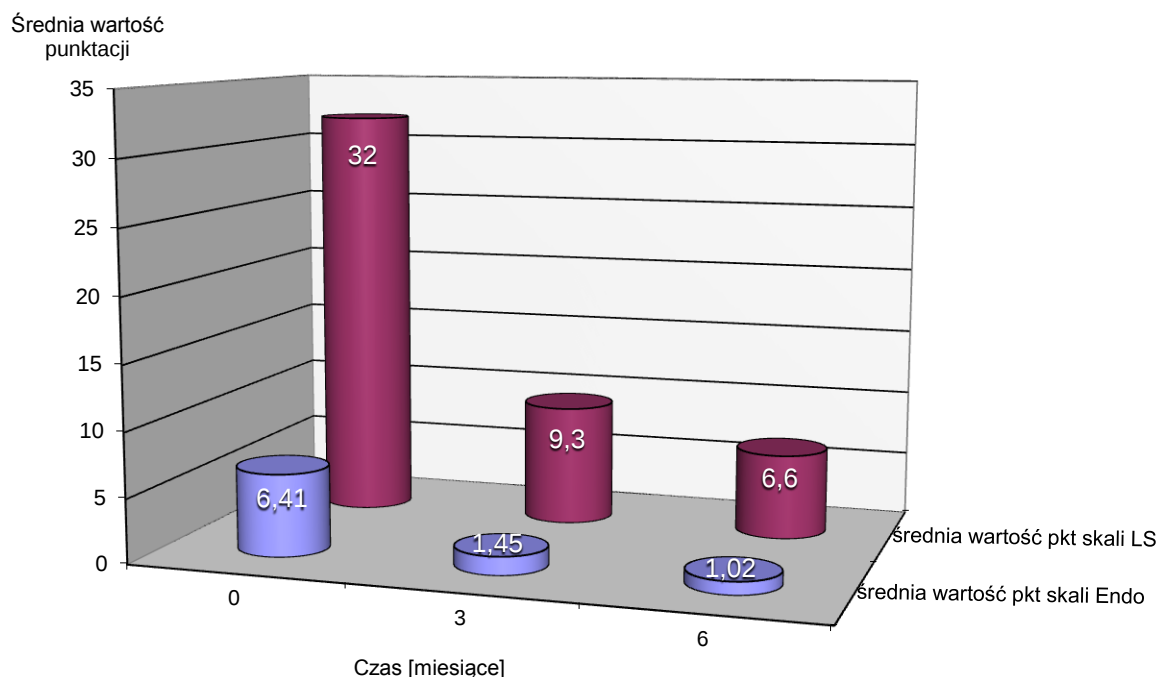
	Endo0 (przed operacją)	SD	Endo3 (po 3 miesiącach po operacji)	SD	Endo6 (po 6 miesiącach po operacji)	SD
Skala Endo (średnie wartości punktowe)	6,41	3,68	1,45	1,33	1,02	0,60



Ryc. 4. Obiektywna ocena stanu miejscowego wyrażona średnią wartością punktową w skali Endo przed operacją, po 3 i 6 miesiącach po operacji dla wszystkich chorych (n=101) z PZZP.

5.2.3. Porównanie wyników oceny subiektywnej (LS) i obiektywnej (Endo) w całej badanej grupie chorych

Wykazano mocną zależność statystyczną (związek o sile ok. 0,5) pomiędzy wynikami uzyskanymi podczas subiektywnej oceny nasilenia dolegliwości (LS0) i obiektywnej oceny stanu miejscowego (Endo0) dla okresu przed zabiegiem operacyjnym. Dowiedziono, że subiektywne odczucie choroby przed zabiegiem operacyjnym przekłada się na obraz uzyskiwany podczas badania endoskopowego. Nie stwierdzono natomiast takiej zależności dla analogicznych badań wykonanych po 3 i 6 miesiącach po operacji (Ryc. 5).



Ryc. 5. Porównanie wyników subiektywnej oceny nasilenia dolegliwości i obiektywnej oceny stanu miejscowego wyrażonych średnią wartością punktową w skali LS i Endo przed zabiegiem oraz po 3 i 6 miesiącach po operacji dla wszystkich chorych (n=101) z PZZP.

5.3. Ocena efektów leczenia chirurgicznego i pooperacyjnego leczenia zachowawczego dla wyszczególnionych grup chorych: z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych i polipami oraz bez polipów nosa.

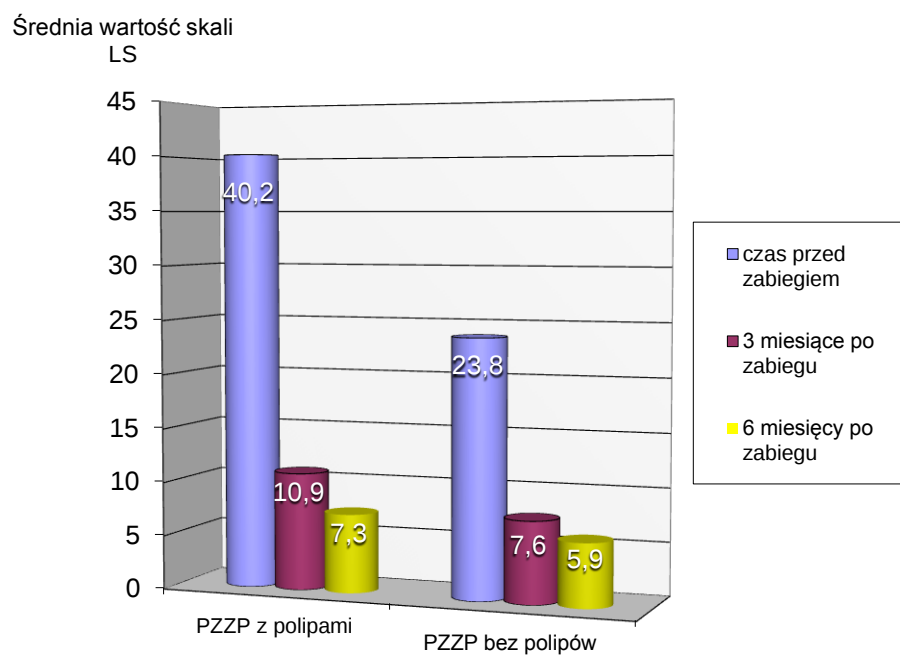
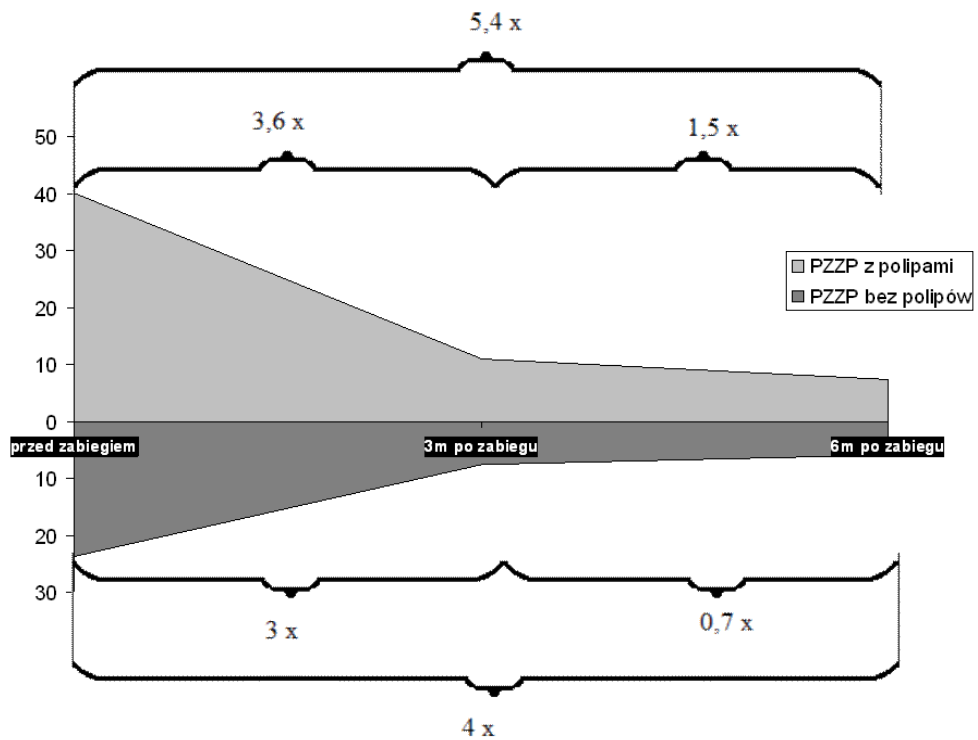
Oceniono subiektywne i obiektywne efekty leczenia dla osobno każdej z badanych grup oraz porównano wyniki uzyskane w obydwu grupach chorych. Oceny dokonano w oparciu o badanie wykonane z użyciem skali LS i Endo przed zabiegiem operacyjnym (LS0, Endo0), po 3 miesiącach (LS3, Endo3) i po 6 miesiącach (LS6, Endo6) po przeprowadzeniu operacji (Tab. VIII).

Tab. VIII. Subiektywna ocena nasilenia dolegliwości i obiektywna ocena stanu miejscowego wyrażona średnią wartością punktową wg skali LS i Endo uzyskana przed operacją, po 3 i 6 miesiącach po operacji u chorych z PZZP i polipami oraz bez polipów (SD-odchylenie standardowe).

	PZZP z polipami (n=51)	SD	PZZP bez polipów (n=50)	SD
LS0	40,20	12,76	23,80	9,70
LS3	10,90	5,51	7,60	1,81
LS6	7,30	2,26	5,90	1,64
Endo0	8,98	3,15	3,80	1,90
Endo3	1,94	1,46	0,96	0,55
Endo6	1,52	1,34	0,60	0,32

5.3.1. Subiektywna ocena nasilenia dolegliwości z zastosowaniem skali LS

Zastosowana analiza wariancji wykazała, że średnia wartość punktowa uzyskana w skali LS przed zabiegiem (LS0) była istotnie statystycznie wyższa dla chorych z polipami, a różnica między tymi wartościami była statystycznie istotna. Dla lepszego zobrazowania graficznego dynamiki tego procesu zmiany w średnich wartościach punktowych LS przedstawiono w formie wielokrotności (Ryc. 6). Przed zabiegiem pacjenci z polipami zgłaszali zatem 1,7 krotnie większe nasilenie dolegliwości w porównaniu do chorych bez polipów. Podobne obserwacje poczyniono w okresie pooperacyjnym, jednakże różnice były mniejsze w porównaniu z wartościami uzyskanymi podczas badania przez operacją. Chorzy z polipami po 3 i 6 miesiącach po zabiegu uzyskiwali nadal większe wartości punktowe w skali LS w porównaniu z chorymi bez polipów. Stanowiło to odpowiednio 1,4 krotnie intensywniejsze nasilenie dolegliwości po 3 miesiącach i 1,2 krotnie po 6 miesiącach. Dodatkowo zaobserwowano, że testy statystyczne w poszczególnych grupach zachowują takie same tendencje malejące jak dla całej grupy badanych (n=101).

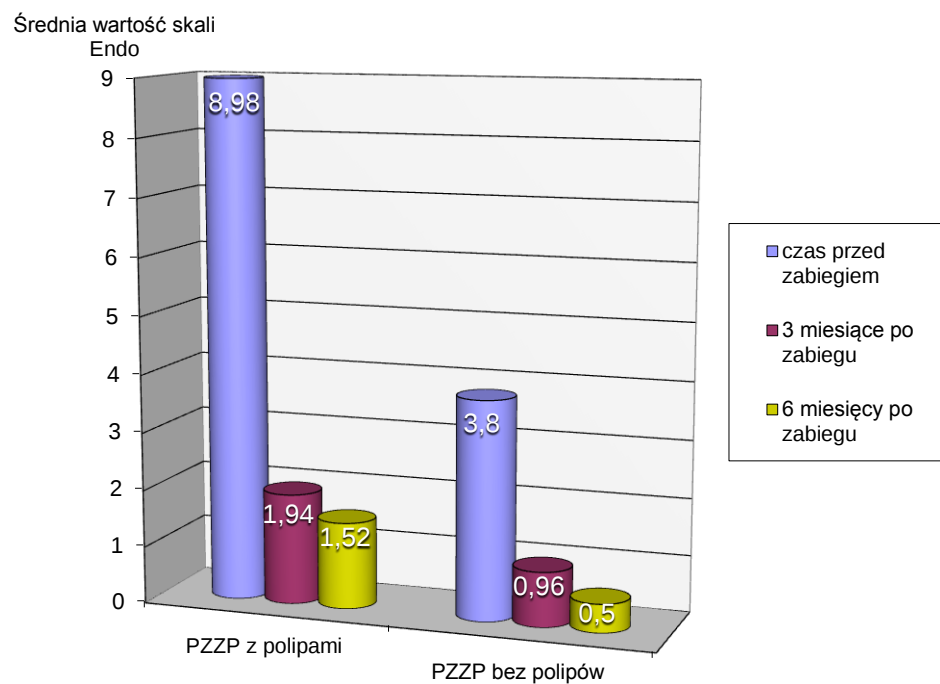
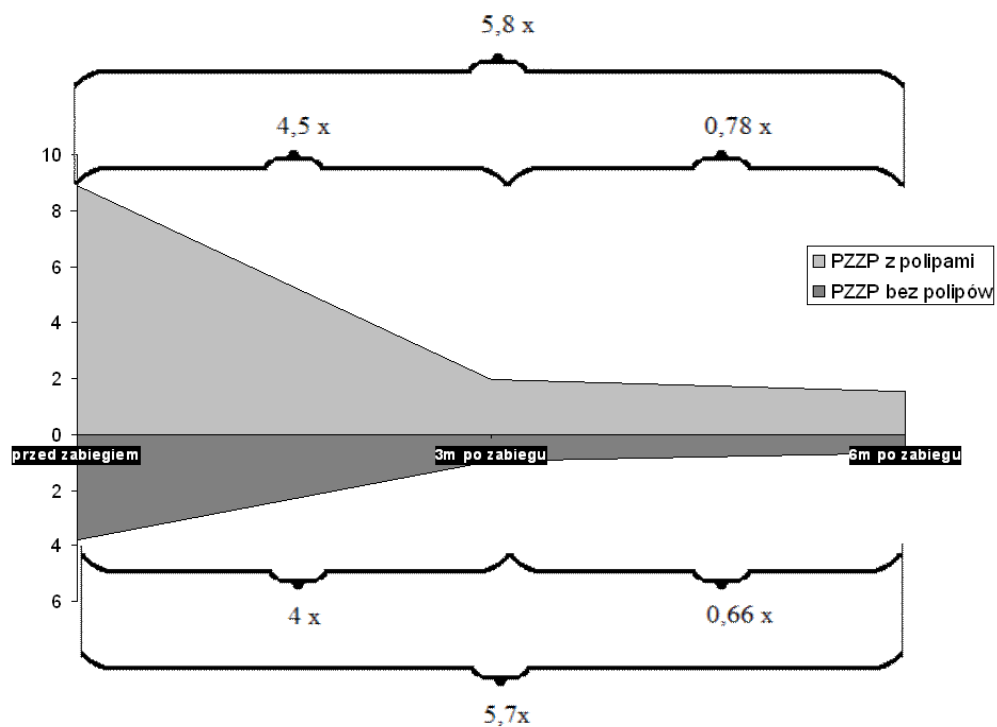


Ryc. 6. Zmiana subiektywnej oceny dolegliwości wyrażona średnią wartością punktową w skali LS przed operacją, po 3 i po 6 miesiącach po operacji u pacjentów z PZZP i polipami oraz PZZP bez polipów

Po 3 miesiącach po operacji, pacjenci z polipami mimo utrzymujących się nadal wyższych średnich wartości punktowych (LS3) w stosunku do pacjentów bez polipów, wykazali większą, bo 3,6-krotną poprawę samopoczucia w porównaniu z 3-krotną poprawą w zakresie poczucia choroby zgłaszaną przez pacjentów bez polipów. Chorzy z PZZP z polipami odczuwali 1,5-krotną poprawę odczuć subiektywnych pomiędzy 3. a 6. miesiącem od zabiegu operacyjnego, zaś w ciągu pierwszych 6 miesięcy nastąpiło u nich aż 5,4-krotne zmniejszenie nasilenia subiektywnych objawów choroby. Pacjenci z PZZP bez polipów przy ostatniej z zaplanowanych na potrzeby badania wizycie zgłaszali 4-krotną poprawę samopoczucia w stosunku do okresu przed zabiegiem. Analiza statystyczna wykazała istotną różnicę średnich wartości nasilenia dolegliwości uzyskanych w całym okresie obserwacji (Ryc. 6).

5.3.2. Obiektywna ocena endoskopowa jam nosa i zatok przynosowych z zastosowaniem skali endoskopowej Endo

Obliczono średnie wartości punktowe uzyskane w skali Endo dla porównywanych między sobą grup chorych z PZZP i polipami oraz bez polipów, a analiza wyników wykazała obecność istotnej statystycznie różnicy pomiędzy nimi. Pacjenci bez polipów uzyskiwali: przed zabiegiem 2,3-krotnie niższe średnie wartości punktowe w skali Endo, 1,9-krotnie niższe po 3 miesiącach po zabiegu i 3-krotnie niższe po 6 miesiącach w porównaniu z wynikami uzyskanymi przez chorych z polipami. W obu grupach obserwowano w ciągu 6 miesięcy, które nastąpiły po operacji, poprawę obiektywnie ocenianego stanu miejscowego wynoszącą odpowiednio: 5,8 dla chorych z PZZP i polipami i 5,7 dla chorych z PZZP bez polipów. Nie wykazano natomiast znamiennej statystycznie poprawy pomiędzy badaniem endoskopowym po 3 i 6 miesiącu po zabiegu (Ryc. 7).



Ryc. 7. Zmiana obiektywnej oceny stanu miejscowego wyrażonej średnią wartością punktową w skali Endo, przed operacją, po 3 i 6 miesiącach po operacji u pacjentów z PZZP i polipami oraz bez polipów.

5.4. Ocena wpływu współistnienia alergii, astmy oskrzelowej i nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz zakażeń bakteryjnych na efekty leczenia chirurgicznego i pooperacyjnego leczenia zachowawczego u chorych z przewlekłym zapaleniem zatok

Zbadano zależność pomiędzy średnimi wartościami punktowymi oceny subiektywnej LS i obiektywnej Endo, uzyskanymi po 6 miesiącach po operacji, od współistnienia alergii, astmy oskrzelowej i NNLP.

Średnie wartości punktowe subiektywnej oceny nasilenia dolegliwości po 6 miesiącach od operacji (LS6) grupy chorych z PZZP i obciążonych alergią (n=67) nie wykazały istotnych statystycznie różnic, w porównaniu do wyników uzyskanych przez pacjentów z PZZP bez alergii (n=34). Taki sam był wynik analizy, w czasie której wykorzystano dwie niezależne metody statystyczne (parametryczna i nieparametryczną). Można zatem przyjąć, że współistnienie alergii u chorych z PZZP nie ma wpływu na końcowy efekt leczenia chirurgicznego.

Istotną statystycznie różnicę wykazało natomiast porównanie wyników średnich wartości punktowych oceny subiektywnej LS uzyskanych po 6 miesiącach obserwacji u pacjentów z PZZP i astmą oskrzelową (n=6) w porównaniu z wynikami chorych, u których nie rozpoznano astmy oskrzelowej (n=62). W grupie chorych obciążonych astmą średnia wartość punktowa oceny subiektywnej wynosiła 7,5 i była istotnie wyższa od wartości 6,3 uzyskanej przez grupę osób nie obciążonych astmą. Równocześnie stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wynikami średnich wartości punktowych uzyskanych w obiektywnej ocenie stanu miejscowego (Endo) dla tych dwóch grup. Oznacza to, że chorzy obciążeni astmą zgłaszali większe nasilenie subiektywnych objawów po 6 miesiącach po operacji w porównaniu do chorych bez astmy, pomimo tego, że badanie endoskopowe przeprowadzone podczas kontroli po 6 miesiącach po operacji wykazało podobny stan miejscowy u obydwu grup. Nie zaobserwowano natomiast statystycznie istotnej zależności pomiędzy wynikami oceny nasilenia objawów subiektywnych oraz oceny endoskopowej dokonanej po 6 miesiącach od operacji u osób z PZZP i współistniejącą NNLP (n=13) w porównaniu z tymi, które uzyskano podczas badania chorych, u których nie rozpoznano NNLP (n=88).

Porównując średnie wartości punktowe uzyskane podczas oceny subiektywnej (LS) po 6 miesiącach obserwacji, u chorych z PZZP i potwierdzoną badaniem mikrobiologicznym obecnością patogennych szczepów bakteryjnych (n=74) z wynikami uzyskanymi przez chorych, u których nie potwierdzono patogenów (n=27) wykazano brak istotnej statystycznie

różnicy. Średnie wartości punktowe uzyskane w oparciu o skalę LS wynosiły odpowiednio 6,7 dla chorych z potwierdzonym w badaniu mikrobiologicznym patogenem oraz 6,4 dla pozostałej badanej grupy chorych. Istotną statystycznie różnicę wykazało natomiast porównanie wyników średnich wartości punktowych oceny stanu miejscowego (Endo) po 6 miesiącach obserwacji w odniesieniu do wyników badań mikrobiologicznych. U chorych z PZZP i potwierdzoną badaniem mikrobiologicznym obecnością patogennych szczepów bakteryjnych, średnie wartości punktowe skali Endo wynosiły 1,30, w porównaniu do 0,52 uzyskanych przez chorych bez potwierdzonej obecności patogenu bakteryjnego.

Test analizy wariancji przy poziomie ufności ($\alpha=0,01$), zastosowany celem zbadania zależności nasilenia dolegliwości subiektywnych (LS0, LS3, LS6) i obiektywnych (Endo0, Endo3, Endo6) podczas kolejnych etapów obserwacji, od obecności patologicznych szczepów bakteryjnych potwierdzonych w hodowlach mikrobiologicznych materiału pobranego w trakcie operacji, wykazał istnienie statystycznie istotnej różnicy w obu porównywanych grupach. Pacjentów z polipami cechowały wyższe średnie wartości punktowe w skali LS i Endo zarówno w czasie przed operacją, jak i oraz po 3 oraz 6 miesiącach po operacji. Największą różnicę w średnich wartościach punktowych pomiędzy obu skalami zaobserwowano w badaniu przedoperacyjnym (Tab. IX)

Tab. IX. Subiektywna ocena nasilenia dolegliwości i obiektywna ocena stanu miejscowego wyrażona średnią wartością punktową w skali LS i Endo uzyskana przed operacją, po 3 i 6 miesiącach po operacji u chorych z PZZP i polipami oraz bez polipów, u których stwierdzono obecność patogennych szczepów bakteryjnych (SD-odchylenie standardowe).

	PZZP z polipami i patogenem bakteryjnym (n=42)	SD	PZZP bez polipów i patogenem bakteryjnym (n=32)	SD
LS0	41,69	11,71	24,72	10,40
LS3	10,90	4,57	7,84	1,82
LS6	7,35	2,14	5,80	1,73
Endo0	9,71	2,71	4,28	2,03
Endo3	2,07	1,52	1,03	1,06
Endo6	1,69	1,35	0,56	0,94

6. Omówienie wyników badań i dyskusja

Analiza zależności efektów leczenia chorych z PZZP od ich wieku wydaje się być interesująca z wielu powodów. Pierwszym z nich jest zagadnienie wpływu wieku na postrzeganie nasilenia dolegliwości, co w sposób istotny może implikować subiektywną ocenę efektów leczenia. Z drugiej strony analiza struktury wiekowej pacjentów z PZZP i polipami oraz bez polipów, może pośrednio dać odpowiedź na pytanie jak długo rozwija się choroba do momentu podjęcia decyzji o leczeniu operacyjnym oraz potwierdzać lub negować różne teorie etiopatogenezy tych schorzeń. Z wiekiem wzrasta także częstość współwystępowania chorób takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy NNLP, które mogą mieć istotny wpływ na przebieg leczenia.

W niniejszej analizie średnia wieku chorych, w obu grupach z PZZP i polipami oraz bez polipów, była zbliżona (43,55 vs 40,58) i nie różniła się w sposób istotny do podawanych w doniesieniach innych autorów [98-102]. Natomiast czas utrzymywania się dolegliwości, które skłaniały pacjentów do podjęcia decyzji o poddaniu się leczeniu operacyjnemu był odmienny w obydwu badanych grupach. Większość chorych z PZZP i polipami decydowała się na operację po upływie co najmniej pięciu lat od momentu wystąpienia symptomów choroby, co było znacząco później w porównaniu z chorymi bez polipów, którzy byli bardziej zdeterminowani i poddawali się operacji już po 2-3 latach. Być może obserwowany klinicznie wolniejszy przebieg narastania objawów u pacjentów z polipami subiektywnie zmniejsza odczuwanie dolegliwości i prowadzi do pewnego rodzaju adaptacji. Kanadyjscy naukowcy [103] donoszą o obserwowanym w badanej przez nich populacji wzroście częstości występowania PZZP w starszych grupach wiekowych. Chorzy z PZZP w wieku pomiędzy 20 a 29 lat stanowią w analizowanym przez nich materiale zaledwie 2,7% populacji, w przedziale 50-59 lat jest ich już 6,6%, zaś w wieku ponad 60 lat 4,7%. Co ciekawe, wyniki badań Baumana i wsp. [104] wskazują, że wiek nie odgrywa istotnej roli w postrzeganiu przez pacjentów nasilenia dolegliwości występujących w przebiegu PZZP, co w sposób zasadniczy przekłada się na jakość ich życia ocenianą w różnych kwestionariuszach. Przeprowadzone przez tych badaczy porównanie wyników subiektywnie ocenianego nasilenia dolegliwości po 6 miesiącach od przeprowadzonego leczenia operacyjnego, w przedziałach wiekowych 5-18 lat, 19-65 lat oraz powyżej 65 lat, nie wykazało statystycznie istotnej różnicy. Zaobserwowano natomiast różnice w endoskopowej ocenie wyników leczenia w rok po przeprowadzeniu zabiegu. Obiektywny efekt leczenia uzyskany tą metodą był najgorszy w grupie najmłodszych pacjentów, a najlepszy u osób po 65 roku życia [103]. Podobne wyniki uzyskali Lee i wsp. [105].

Interpretacja tych wyników jest trudna, jednakże wydaje się, że na lepsze wyniki uzyskane podczas badania endoskopowego u osób starszych może mieć wpływ większa dyscyplina i cierpliwość dorosłych pacjentów, z jaką poddają się opiece pooperacyjnej. Problem wieku u chorych operowanych z powodu PZZP należy rozpatrywać w jeszcze jednym, istotnym aspekcie. Zdaniem Ramadana i wsp. [106] oraz Jiang i wsp. [107] częstość występowania powikłań okołoperacyjnych w grupie pacjentów po ukończeniu 65 roku życia, jest statystycznie większa niż u chorych przed 65 rokiem życia. Może to być wynikiem trudniejszych warunków operacyjnych będących konsekwencją bardziej nasilonego krwawienia śródoperacyjnego wskutek współistniejącego nadciśnienia tętniczego lub innych chorób towarzyszących. W piśmiennictwie dostępne są również wyniki badań nad korelacją wieku chorujących na PZZP, a powstawaniem polipów nosa, występowaniem astmy oskrzelowej i NNLP. Wyniki badań Moloney [108] nad współistnieniem polipów nosa i astmy z udziałem 445 chorych wykazały, że średnia wieku chorych na PZZP z polipami wynosi 42 lata i jest zbliżona do uzyskanej w badaniach autorki niniejszej pracy, natomiast objawy astmy pojawiały się już u osób średnio o 7 lat młodszych. Wg Szczeklika i wsp. [109] obserwuje się charakterystyczną sekwencję objawów w przebiegu rozwoju NNLP. Pierwsze objawy astmy, poprzedzone trwającym około 2 lata przewlekłym nieżytem nosa, opisano już u osób w wieku około 32 lat, natomiast pełnoobjawowa NNLP manifestowała się po upływie kolejnych 4 lat. Porównywalne średnie wartości wieku pacjentów z PZZP i polipami oraz bez polipów, uzyskane podczas niniejszego badania przeczą przekonaniom tych autorów, którzy uważają, że rozwój polipów wynika z kumulacji oddziaływania różnych czynników i jest jedynie wynikiem większego nasilenia miejscowego stanu zapalnego i dłuższego czasu trwania choroby, a nie różnej etiopatogenezy PZZP z polipami i bez polipów [110, 111]. Dlatego też, zgodnie z poglądem tych autorów należałoby się spodziewać, że pacjenci z PZZP i polipami powinni być starsi od chorych bez polipów. Badania autorki nie potwierdziły znaczącej roli występowania wariantów anatomicznych budowy bocznej ściany jamy nosowej oraz deformacji przegrody nosa, którym przypisuje się znaczącą rolę w etiopatogenezie i rozwoju PZZP zarówno u chorych z polipami jak również bez polipów nosa. Blisko połowa pacjentów z całej badanej grupy nie wykazywała istotnych nieprawidłowości w budowie przegrody ani odmienności budowy bocznej ściany nosa. Najczęstszym w obu grupach było różnego stopnia skrzywienie przegrody nosa, rzadziej występowały warianty małżowiny puszkowej. Być może zaawansowanie zmian przerostowych błony śluzowej jamy nosa i zatok były tak duże w przypadku części chorych, że prowadziło to do destrukcji przestrzeni sitowia i trudności w ocenie szczegółów anatomicznych bocznej ściany jamy nosowej w obrazie TK. Co więcej, stwierdzono brak zależności

między obecnością wariantów anatomicznych bocznej ściany nosa oraz skrzywienia przegrody, a zaawansowaniem PZZP ocenianym na podstawie nasilenia subiektywnych dolegliwości (LS) oraz wynikiem badania endoskopowego (Endo) przed operacją. Można zatem przyjąć, zgodnie z wynikami badań Lloyda i wsp. [112], którzy również nie zaobserwowali częstszego występowania wariantów anatomicznych u chorych z PZZP niż u osób tworzących grupę kontrolną, że rola tego czynnika w rozwoju i przebiegu omawianej choroby nie jest tak istotna jak dotychczas sądzono. Większość dostępnych na ten temat publikacji, nie traktuje odmienności anatomicznych, jako głównego czynnika wywołującego rozwój PZZP, a jedynie nieliczni badacze zaobserwowali wystąpienie poprawy stanu zdrowia ocenianego subiektywnie i obiektywnie, u pacjentów z PZZP po chirurgicznej korekcji budowy tych struktur anatomicznych [113].

Rozpoznanie PZZP oparte jest na objawach choroby, czasie ich trwania a także na obrazie TK zatok przynosowych. Szukając czynników prognostycznych wyników leczenia, analizowano i porównywano przedoperacyjny obraz TK zatok przynosowych u pacjentów z PZZP i polipami z wynikami badań chorych z PZZP bez polipów. Porównanie to wydaje się być istotne, ponieważ, jak wykazało badanie Anzai i wsp. [114] obraz TK zatok przynosowych może w sposób istotny wpłynąć na decyzję o zmianie sposobu leczenia z zachowawczego na operacyjny aż u 1/3 pacjentów z PZZP. Traktowanie TK, jako obiektywnego badania, które powinno być fundamentem decyzji o leczeniu operacyjnym, może prowadzić do niekiedy mylnych założeń, że obraz zmian błony śluzowej w TK zatok koreluje z nasileniem objawów subiektywnych. Inne były zresztą założenia twórców skali L-M, stosowanej w większości badań klinicznych i rekomendowanej od 1997 roku przez autorytety w tej dziedzinie [115]. Skala ta miała być narzędziem służącym do oceny zaawansowania stanu zapalnego zatok przynosowych umożliwiającym badanie porównawcze dotyczące klinicznego przebiegu PZZP [116, 117]. Początkowa propozycja, aby kryterium kwalifikującym do leczenia chirurgicznego pacjentów asymptomatycznych, którym wykonano TK z pozalaryngologicznych wskazań było uzyskanie co najmniej 4 punktów w skali L-M nie została zaakceptowana, gdyż późniejsze badania tych samych autorów wykazały, że blisko 30% bezobjawowej klinicznie populacji wykazuje zmiany zapalne w obrazie TK [118, 119]. Kontrowersje na ten temat podsumowały badania samych autorów skali L-M, przeprowadzone na 1840 pacjentach z PZZP, które wykazały, że aż 21% z poddanych operacji pacjentów uzyskało w omawianej skali wartość mniejszą lub równą 4 punkty. Konsekwencją tego badania był istotny wzrost znaczenia subiektywnej oceny postrzegania nasilenia objawów choroby. Narzędziem pomagającym w tej ocenie i ułatwiającym podjęcie decyzji o leczeniu operacyjnym stały się różnego rodzaju

kwestionariusze badające nasilenie dolegliwości i poziom jakości życia [120]. Są one, jak to podkreśla Bhattacharyya [121], dopełnieniem badań TK zatok umożliwiającym postawienie rozpoznania PZZP, a nie podstawowym kryterium diagnostycznym. Kolejnym nurtem badań stało się poszukiwanie zależności pomiędzy zaawansowaniem zmian chorobowych widocznych w TK, a nasileniem objawów klinicznych oraz tworzenie modelu pozwalającego na prognozowanie efektów leczenia w oparciu o diagnostykę obrazową. W większości przypadków badania te nie przynoszą jednak oczekiwanych uogólnień, co znalazło odzwierciedlenie także w analizowanym materiale będącym podstawą tej pracy. Wykazano bowiem, że wyniki skali L-M uzyskane przed zabiegiem operacyjnym nie korelują z zaawansowaniem choroby ocenianym subiektywnie przez chorych. Pacjenci, którzy w skali L-M uzyskali wysokie wartości punktowe zgłaszali dyskretne objawy kliniczne. Podobne były wnioski innych badaczy [122, 123], a Bhattacharyya [124] dodatkowo stwierdził brak korelacji pomiędzy zaawansowaniem PZZP ocenianym na podstawie TK zatok przed zabiegiem, a stopniem subiektywnej poprawy samopoczucia chorych po zabiegu. Również Kennedy i wsp. [125] analizując wyniki badań 126 chorych operowanych endoskopowo, nie znaleźli korelacji pomiędzy przedoperacyjnym obrazem TK, a efektami leczenia ocenianymi w oparciu o odczucia subiektywne i obraz endoskopowy nosa i zatok przynosowych po 18 miesiącach po zabiegu. Wyniki badań własnych oraz zaczerpniętych z publikacji dotyczących tego zagadnienia podważają wartość oceny zaawansowania PZZP opierającej się na skali L-M, jako priorytetowej w podejmowaniu decyzji o leczeniu operacyjnym. Wartość skali L-M, według niektórych, może być obniżona przez odstęp czasowy, istniejący pomiędzy wykonaniem badania radiologicznego, a jego oceną przed zabiegiem operacyjnym, który w wielu ośrodkach laryngologicznych waha się od 1 do 4 miesięcy [126]. W tym czasie, może bowiem dojść do infekcji dróg oddechowych lub reakcji alergicznej, której nałożenie się na obraz PZZP, może skutkować w krótkim czasie zwiększonym obrzękiem błony śluzowej. Hipotetycznie, mogą zatem zajść istotne zmiany zarówno w obrazach TK i endoskopowym jak i w samopoczuciu pacjenta. Efektem tego rozumowania powinna być konieczność wykonania ponownego badania TK zatok przynosowych bezpośrednio przed operacją. Przeciwnicy tego poglądu, kierując się względami etycznymi i ekonomicznymi traktują wynik TK zatok w PZZP, jako obiektywny i stabilny element charakteryzujący obraz przewlekłej choroby, niereagującej już na prowadzone leczenie zachowawcze. Na podstawie doniesień z piśmiennictwa oraz obserwacji własnych można wysunąć wniosek, że żaden z aktualnie dostępnych i stosowanych w badaniach klinicznych systemów oceny TK zatok nie jest w pełni obiektywny, a obraz TK nie odzwierciedla odczuć pacjentów z PZZP, a tym bardziej nie umożliwia przewidzenia wczesnych efektów leczenia.

Podczas przygotowywania niniejszej pracy zaobserwowano natomiast zależność pomiędzy zaawansowaniem choroby, ocenianym przy pomocy badania TK zatok przynosowych, a obecnością polipów. Pacjenci z PZZP i polipami już w początkowej fazie choroby mieli istotnie wyższą punktację w skali L-M. Dzięki tej obserwacji, w praktyce klinicznej wydaje się być wskazane wczesne ukierunkowanie diagnostyki i leczenia uwzględniające również schorzenia ogólnoustrojowe ze współistniejącymi polipami nosa takie jak NNLP, mukowiscydoza czy zaburzenia odporności. Potwierdzają to wyniki badań Malekzadeha i wsp. [127]. Porównali oni wyniki TK zatok wykonanej przed zabiegiem, z obrazem histopatologicznym fragmentów błony śluzowej pobranych w trakcie operacji endoskopowej osób z PZZP bez polipów oraz z wyodrębniającymi się obustronnymi polipami. Wycinki pobierano z okolicy kompleksu ujściowo-przewodowego, w którym najczęściej pojawiają się pierwsze polipy. Badania TK u osób z polipami potwierdziły obecność rozległego procesu zapalnego w zatokach, który w obrazie histopatologicznym różnił się istotnie od stwierdzanego u osób z PZZP bez polipów. W początkowym etapie choroby, kiedy badania TK nie uwidaczniały jeszcze polipów w przewodach nosowych, to w badaniu histopatologicznym tkanek pobranych z zatok już obserwowano pogrubienie błony podstawnej i przerost gruczołów śluzowych typowy dla obrazu histopatologicznego PZZP z polipami. Może to świadczyć o uogólnionym i jednoczesnym przebiegu procesu zapalnego u chorych z PZZP i polipami, który obejmuje całą błonę śluzową nosa i zatok przynosowych.

Problem częstego współistnienia PZZP i chorób dolnych dróg oddechowych (24% chorych z PZZP manifestuje astmę oskrzelową) jest przedmiotem wielospecjalistycznych badań [128]. Niektóre z nich, przeprowadzone w ostatnim dwudziestoleciu, a przede wszystkim ostatnie i jak dotychczas największe z nich badanie GA2LEN z roku 2012, obejmujące 52 tys. osób z 12 krajów wykazały istotny statystycznie związek występowania astmy i PZZP i jest to zależność o znacznie większym znaczeniu niż współistnienie PZZP i alergicznego nieżytu błony śluzowej nosa [129-133]. Opierając się na teorii wspólnego embrionalnego pochodzenia górnych i dolnych dróg oddechowych oraz na obserwowanych podobieństwach klinicznego i patofizjologicznego przebiegu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i astmy oskrzelowej stworzono pojęcie przewlekłego alergicznego zespołu oddechowego. Zgodnie z założeniami twórców koncepcji tego zespołu chorobowego, klinicznie może on obejmować jedynie pewne segmenty dróg oddechowych np. tylko błonę śluzową nosa i zatok przynosowych tocząc się jednak już równocześnie w dolnych drogach oddechowych. Przypuszczenia te potwierdziły badania histopatologiczne nabłonka błony śluzowej wyściełającego dolne drogi oddechowe, wykazujące obecność zmian zapalnych powstających jednocześnie z takimi

samymi zmianami zapalnymi w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych, mimo braku stwierdzonych symptomów klinicznych astmy oskrzelowej [134-136]. Według teorii Holtzmana i wsp. [137] w PZZP podobnie jak w astmie dochodzi do dysregulacji nabłonka błony śluzowej z migracją limfocytów przez nabłonek, nadprodukcją chemokin i rozwojem miejscowego stanu zapalnego. Koncepcja ta zdaje się potwierdzać obserwacje wykazujące długotrwałą poprawę pulmonologiczną chorych z astmą i PZZP, w wyniku intensywnego i skutecznego leczenia operacyjnego i farmakologicznego zatok przynosowych [138-141].

Kolejnym kontrowersyjnym zagadnieniem jest problem obecności związku PZZP i alergii w aspekcie formowania się polipów. Według opracowania Brytyjskiego Towarzystwa Alergii i Immunologii Klinicznej [142] obejmującego zalecenia dotyczące postępowania z pacjentami cierpiącymi na PZZP, proces tworzenia polipów nie ma związku z obecnością alergii, ale może być związany z przebiegiem astmy, NNLP, mukowiscydozy, AGZZP i zespołu Churg-Straussa. Spostrzeżenia te są częściowo zgodne z wynikami uzyskanymi podczas badań autorki niniejszej pracy, która zaobserwowała, że alergia występuje równie często w obu porównywanych grupach i nie potwierdziła jej wpływu na efekt leczenia oceniany po 6 miesiącach po operacji w oparciu o skalę LS i Endo. Oceniając wpływ alergii na rozwój PZZP ciekawych obserwacji dokonali Baroody i wsp. [143] podczas badań nad działaniem loratydyny na błonę śluzową nosa. Porównując efekt działania loratydyny i placebo oraz podania histaminy donosowo i na błonę śluzową zatok przynosowych, autorzy ci zaobserwowali, że błona śluzowa zatok jest mniej wrażliwa na działanie loratydyny i histaminy niż błona śluzowa nosa oraz, że przeciwległa strona zatok przynosowych nie reaguje na czynnik stymulujący. Inne badania tych samych autorów oceniające liczbę eozynofili w popłuczynach z zatok przynosowych wykazały reakcję błony śluzowej zatok na alergen podany donosowo, przebiegającą z większym nasileniem po stronie stymulowanej niż po przeciwnej [144]. Są to najbardziej wnikliwe badania dostępne w piśmiennictwie, które potwierdzają słabszą reakcję błony śluzowej zatok w porównaniu z bardziej intensywną obserwowaną w obrębie błony śluzowej nosa, na działanie alergenu i leków przeciwalergiczych oraz dominowanie tej reakcji w zatokach, po stronie stymulowanej. Obserwacje autorki, dotyczące braku związku przyczynowego pomiędzy występowaniem alergii, a rozwojem polipów są zgodne z wyniki badań Keitha i wsp. [145]. Autorzy ci, nie wykazali wpływu sezonowych alergenów na przebieg choroby zatok. Kolejnym argumentem, który neguje znaczenie tła alergicznego w rozwoju PZZP z polipami, jest mała skuteczność leków z grupy przeciwalergiczych (przeciwhistaminowe, przeciweleukotrienowe) stosowanych w monoterapii. W badaniach nad poziomem IgE w surowicy w PZZP, Bachert i wsp. [146] wykazali istotną zależność pomiędzy poziomem

całkowitego i specyficznego IgE w surowicy, a naciekami eozynofilowymi stwierdzanymi w błonie śluzowej polipów, przy ujemnych testach skórnych. Można tą obserwację dwojako interpretować. Jako podważającą wiarygodność testów skórnych (zwłaszcza na alergenry pokarmowe) stosowanych w diagnostyce alergii, lub traktować ją jako potwierdzenie hipotezy Ponikau i wsp. [56] traktującej PZZP jako lokalne zapalenie eozynofilowe IgE-niezależne.

Zagadnieniem wszechstronnie analizowanym w etiopatogenezie PZZP jest rola bakterii w powstawaniu i rozwoju tego schorzenia. Jakkolwiek wydaje się, że zakażenie bakteryjne jest wysoce prawdopodobną przyczyną zaostrzeń PZZP, to nie udało się ustalić jego roli w inicjacji rozwoju PZZP w sposób naukowo niepodważalny. Wspomniane we wstępie hipotezy dotyczące etiopatogenezy PZZP, nie rozwiewają wszystkich wątpliwości. Lepiej poznane wydają się być interakcje na poziomie komórek stanu zapalnego i ich mediatorów niż czynnik uruchamiający te mechanizmy. Dzięki zastosowaniu technik molekularnych w diagnostyce bakteriologicznej udało się wyizolować z jam nosa i zatok przynosowych wiele gatunków bakterii i grzybów, przy czym co potwierdza wiele prac, dominujące są szczepy *Staphylococcus aureus* [147-149]. Jest to zgodne z wynikami badań przedstawionymi w tej pracy gdzie najczęściej izolowanym szczepem bakterii był właśnie *Staphylococcus aureus*. Ponieważ wyniki posiewów wykonanych z materiału pobranego dwoma różnymi metodami (wymaz z okolicy kompleksu ujściowo-przewodowego i aspiratu wydzieliny ze światła zatoki szczękowej) były wysoce zbliżone, przy współistniejących objawach PZZP, należy traktować ten szczep jako patogenny. W oparciu o doświadczenia wielu ośrodków badawczych udało się ustalić jak istotną rolę odgrywa metodyka pobierania materiału do badań mikrobiologicznych. Występujące, w niektórych publikacjach [150, 141], rozbieżności w wynikach hodowli bakteriologicznych materiału pobranego z jam nosa lub zatok, mogą wynikać z zastosowanej wcześniej antybiotykoterapii, pochodzenia badanej populacji czy metodyki pobrania materiału. Większość doniesień dotyczących optymalizacji techniki pobierania wymazów wskazuje, że wyniki posiewu wydzieliny pobranej z okolicy przewodu nosowego środkowego, korelują z uzyskanymi drogą punkcji zatok szczękowych lub aspiratu wydzieliny pobranej z wnętrza zatoki po otwarciu naturalnego ujścia w trakcie operacji endoskopowej [151-154]. Praktykowane są również inne techniki pobierania materiału jak biopsja błony śluzowej celem oceny obecności biofilmu z barwieniem bakterii, komórek stanu zapalnego metodą Grama z następową oceną mikroskopową lub z zastosowaniem techniki 16S rybosomalnego DNA [155]. Wpływ metody pobrania materiału biologicznego na wyniki hodowli jest szczególnie widoczny w badaniach wymazów pobieranych u dzieci. Ma to związek, z powszechną w populacji dzieci w wieku szkolnym, kolonizacją przewodu nosowego środkowego szczepami uważanymi za patogenne

(*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis*) co może prowadzić do błędnej interpretacji wyników [156]. U dorosłych podobne problemy w ocenie wyników sprawiają z kolei szczepy stwierdzane w wymazach 35-50% bezobjawowych osobników coagulase-negative *Staphylococci*, *Corynebacterium* species (16-23%) oraz *Staphylococcus aureus* (8-20%) [157]. Choć bakterie te uważane są za komensalną florę przedsionka i jam nosa to każda z nich potencjalnie może stać się patogenem w wyniku miejscowego lub ogólnego spadku odporności [158]. Również w badaniach autorki wątpliwości interpretacyjne, może budzić szczepy coagulase-negative *Staphylococci*, których obecność stwierdzono w hodowlach z posiewów i aspiratów 11 chorych zarówno z polipami jak i bez polipów. Jego patogenna rola może bowiem wynikać z rozumianego w sposób tradycyjny infekcyjnego działania bakterii u chorych z zaostrzeniami PZZP, ale również z coraz szerzej akcentowanej roli w modulowaniu miejscowej reakcji układu odpornościowego górnych i dolnych dróg oddechowych. W obrębie jam nosa i zatok przynosowych szczepy komensale mogą bowiem modulować populację i aktywność innych patogenów oraz brać czynny udział w homeostazie miejscowej odpowiedzi układu immunologicznego gospodarza przez wpływ na limfocyty T regulatorowe [159, 160]. Należy pamiętać także, o potwierdzonym klinicznie i obserwowanym w badaniach doświadczalnych, potencjale różnych bakterii do tworzenia biofilmów, wśród których najlepiej poznany jest właśnie szczep *Staphylococcus aureus*. Biofilmy tworzone przez ten szczep oraz przez szczepy *Pseudomonas aeruginosa* są uważane za niekorzystny czynnik prognostyczny w końcowych wynikach leczenia, przy użyciu chirurgii endoskopowej, chorych z PZZP [161, 162]. Nie można także wykluczyć możliwości pełnienia istotnej roli szczepów komensalnych w formowaniu się biofilmów u chorych z PZZP. Rola zakażeń bakteryjnych wydaje się być zatem trudna do zbagatelizowania. Tezę tą potwierdzają wyniki analizy statystycznej dokonane w ramach niniejszego badania, które wykazały, iż identyfikacja bakterii była znacznie częstsza u chorych z polipami, a najczęściej wyizolowanym szczepem był *Staphylococcus aureus*. Ponadto chorzy z polipami i zakażeniem bakteryjnym zgłaszali większe nasilenie dolegliwości oceniane w skali LS i stwierdzono u nich bardziej nasilone zmiany zapalne widoczne w badaniu endoskopowym. W kontekście powyższych informacji pojawia się pytanie o przyczynę tworzenia się polipów u tych chorych, u których badania mikrobiologiczne nie potwierdzają obecności patogenów bakteryjnych. Próba rozwiązania tego problemu jest praca Sachse i wsp. [163]. Wykazali oni w badaniach *in vitro* inwazję i replikację *Staphylococcus aureus* pomiędzy komórkami nabłonka błony śluzowej, w ich wnętrzu oraz w warstwie podnabłonkowej polipów, a więc również poza zasięgiem rutynowo stosowanych badań mikrobiologicznych. Wykazano ponadto, że

enterotoksyna gronkowcowa indukuje produkcję IL-13 oraz kluczowej dla powstawania polipów IL-6. Inwazję bakterii ułatwia z kolei wywołany przez IL-13 niedobór proteiny desmosomalnej (DSG2, DSG3) i proteiny SPLUNC1, które jak wykazały badania *in vitro*, odpowiadają za prawidłowe połączenia międzykomórkowe. Niedobory te prowadzą to do rozluźnienia więzi między komórkami nabłonka z tworzeniem polipów i inwazją patogenów [164, 165]. W komórkach polipów zaobserwowano również obniżony poziom antyproteazy SPINK5 odpowiedzialnej za ochronę połączeń międzykomórkowych przed szkodliwym działaniem proteaz uwalnianych pod wpływem działania mikroorganizmów i alergenów [166, 167]. Powyższe czynniki wraz z uwarunkowanym genetycznie brakiem genu S-100 odpowiedzialnym za likwidację uszkodzeń błony śluzowej mogą odgrywać istotną rolę w formowaniu się polipów [168]. W bakteryjnej teorii rozwoju PZZP brana jest również pod uwagę rola bakterii gram-ujemnych i szczepów beztlenowych. Bakterie gram-ujemne uważa się z reguły za patogenne, niemniej należy pamiętać, że u osób z PZZP i towarzyszącymi polipami oraz u pacjentów z zaburzeniami transportu śluzowo-rzęskowego, u których często stosowana jest antybiotykoterapia może występować obfita bezobjawowa kolonizacja. Za potwierdzenie występowania zakażenia bakteryjnego uważa się obecność ropnej wydzieliny w jamach nosa, a w badaniach mikrobiologicznych identyfikację co najmniej 1000 kolonii na mikrolitr. Przykładem oportunistycznego patogenu, który często kolonizuje drogi oddechowe u osób cierpiących na mukowiscydozę jest *Pseudomonas aeruginosa*. U tej grupy chorych jamy nosa i zatoki przynosowe stanowią pewnego rodzaju niszę, w której kolonie tego szczepu mogą nabierać oporności na antybiotyki, a następnie migrować do dolnych dróg oddechowych i wywoływać ich przewlekły, oporny na leczenie stan zapalny [169]. W piśmiennictwie obserwuje się duże rozbieżności dotyczące skuteczności identyfikowania obecności bakterii beztlenowych w wydzielinie pobranej z zatok. Wysoką wykrywalność tych szczepów opisywano w badaniach z użyciem sond genetycznych, które potwierdzają również obecność „bakteryjnych zanieczyszczeń”, czyli obecność szczepów wynikających z nieodpowiedniej techniki pobrania materiału. Bakteriom beztlenowym przypisuje się główne znaczenie w ostrych zębopochodnych zapaleniach zatok szczękowych (stanowią one 2%-6% OZZP) [3], natomiast negowana jest ich rola w etiopatogenezie PZZP. Uzyskany w niniejszym badaniu, jedynie jeden pozytywny wynik hodowli bakterii beztlenowych, może potwierdzać marginalną rolę tych patogenów w etiologii PZZP. Także potwierdzone mikrobiologiczne zakażenia grzybami odnotowano w badaniach autorki jedynie u dwóch chorych, w związku z czym nie uwzględniono tych wyników w dalszej analizie statystycznej. U żadnego z tych dwóch pacjentów nie rozpoznano AGZZP. Jakkolwiek w rozwoju tej postaci zapalenia zatok znaczenie grzybów jest powszechnie

akceptowane [170, 171] to według najnowszych badań ich kluczowa rola w etiopatogenezie PZZP [13] budzi wiele wątpliwości, a rutynowe miejscowe stosowanie leków przeciwgrzybiczych nie zostało uwzględnione w wytycznych EPOS2012 dotyczących leczenia PZZP [172-176]. Dlatego też, identyfikacja grzybów podczas badań autorki tej pracy, nie miała dalszych implikacji klinicznych. Każda z przedstawionych hipotez mikrobiologicznych rozwoju PZZP oraz zaburzeń immunologicznych gospodarza tworzy nowy interesujący obraz formowania się polipów. Wymagają one dalszych weryfikujących je badań, tak jak ma to miejsce w wypadku stwierdzenia u pacjentów z PZZP i masywnymi polipami obecności autoprzeciwciał, powodujących uszkodzenia nabłonka błony śluzowej, co powoduje konieczność spojrzenia na PZZP, jako na schorzenie z grupy chorób autoimmunologicznych [177].

Klinicyści ogniskują zwykle swoją uwagę na ocenie obiektywnych objawów choroby, określających obciążenia, jakie powoduje ona dla pacjenta oraz na ustaleniu stopnia jej zaawansowania mającego istotny wpływ na wybór metody leczenia. W wypadku choroby takiej jak PZZP objawy obiektywne nie zawsze odzwierciedlają stopień nasilenia dolegliwości. Rozbieżności pomiędzy zaawansowaniem choroby ocenianym na podstawie obrazu TK, a dolegliwościami zgłaszanymi przez pacjentów podkreślają znaczenie tego problemu. Co więcej, jak dowiodły badania autorki, w PZZP nasilenie zgłaszanych przez pacjentów objawów choroby pozostaje nadrzędnym czynnikiem motywującym do poszukiwania pomocy lekarskiej i podejmowania decyzji o poddaniu się leczeniu operacyjnemu. Biorąc pod uwagę wpływ choroby na życie pacjentów wprowadzono różne narzędzia służące do pomiaru stopnia nasilenia dolegliwości lub pomiaru jakości życia. Służą temu różnego typu punktowe lub liniowe skale wzrokowe, które umożliwiają ilościową ocenę subiektywnego postrzegania nasilenia dolegliwości. Efekt chirurgii endoskopowej może być oceniany przez pryzmat zmiany jakości życia, ilości stosowanych leków lub częstości reoperacji. Wychodząc z założenia, że rozpoznanie PZZP oparte jest na objawach klinicznych, w niniejszej pracy posłużono się punktową skalą nasilenia głównych i dodatkowych objawów PZZP /Aneks 3/. Dodatkowymi kryteriami wyboru tego narzędzia z pośród wielu dostępnych kwestionariuszy był fakt, że zostało ono sprawdzone w wielu badaniach klinicznych, a cechująca go prosta konstrukcja jest łatwa w zrozumieniu dla pacjentów. Jak wykazało badanie przeprowadzone przy użyciu tej metody, zastosowanie leczenia chirurgicznego techniką endoskopową przyniosło znaczące zmniejszenie dolegliwości u wszystkich operowanych. Obserwowano tendencję do stopniowej poprawy samopoczucia podczas kolejnych badań kontrolnych po 3 i 6 miesiącach po zabiegu. Zaobserwowano także, że pacjenci z polipami odczuwali wielokrotnie większą poprawę swojego stanu zdrowia niż chorzy z PZZP bez polipów, przy porównywalnych

wynikach uzyskanych podczas badania endoskopowego jam nosa i zatok przynosowych obydwu tych grup. Obserwacja pacjentów trwająca 6 miesięcy po zabiegu, wykazała iż średnia wartość punktowa nasilenia objawów subiektywnych zmniejszyła się w grupie chorych z polipami z 40,2 punktów do zaledwie 7,3 punktów, przy czym największą poprawę zaobserwowano po pierwszych 3 miesiącach. Mimo, że u pacjentów z PZZP i polipami po 3 i po 6 miesiącach utrzymują się statystycznie istotne wyższe średnie wartości punktowe w skali oceniającej nasilenie subiektywnych dolegliwości w porównaniu z grupą chorych bez polipów, to spadek tych wartości w stosunku do wyjściowych znacząco maleje na korzyść chorych z polipami (chorzy z polipami: 40,2 do 7,3 pkt, chorzy bez polipów 23,8 do 5,9 pkt). Można zatem uznać, że pacjenci z polipami odczuwają większą subiektywną korzyść z przebytej operacji od chorych bez polipów. Na większe nasilenie dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów z polipami, mogą wpływać częściej stwierdzane w tej grupie chorych zakażenia bakteryjne. Większe zaawansowanie miejscowe choroby u pacjentów z polipami nosa zostało potwierdzone badaniami endoskopowymi. Dlatego też należy przyjąć, że subiektywne odczucie choroby w okresie przedoperacyjnym przekłada się proporcjonalnie na stopień nasilenia zmian błony śluzowej obserwowanych w obrazie endoskopowym. Analiza oceny subiektywnych dolegliwości oraz obiektywnych objawów ocenianych endoskopowo, dotyczących okresu przed zabiegiem operacyjnym, udowodniła silną zależność statystyczną pomiędzy nimi. Badanie wykazało porównywalną u obu grup pacjentów poprawę stanu miejscowego, a także stopniowe zmniejszanie się średnich wartości ocenianych w skali Endo podczas 6 miesięcznej obserwacji, z zachowaniem jednak wyższych wartości punktowych uzyskiwanych u chorych z polipami. Być może powodem takiej sytuacji jest obserwowana przez wielu badaczy tendencja do odtwarzania się polipów. Spostrzeżenia te potwierdzają wyniki badań przeprowadzonych na dużej, bo liczącej 3128 osób grupie chorych z PZZP, z czego u 2176 występowały polipy nosa, opublikowane przez Hopkinsa i wsp. [178]. Podobne wnioski swoich dociekań naukowych opublikowali Poetkera i wsp. oraz Bhattacharyya i wsp. [179, 180]. Dodatkowo ciekawą obserwacją poczynioną przez Bhattacharyya i wsp. [180] oraz Wynn i wsp. [181] jest także fakt, że na końcowy efekt leczenia nie miała wpływu potwierdzona statystycznie częstsza konieczność reoperacji u chorych z polipami. Bardziej satysfakcjonująca poprawa odczuć subiektywnych zgłaszana przez chorych z polipami, może wynikać z faktu odzyskania przez nich w wyniku leczenia węchu i drożność jam nosa. Według wielu doniesień naukowych dolegliwości te są najczęściej zgłaszane i określane, jako najbardziej uciążliwe u chorych z PZZP [182]. Operacyjne uwolnienie chorego od tych uciążliwych objawów przynosi z dnia na dzień ulgę, a usunięcie polipów stwarza optymalne warunki do penetracji

glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo, co być może powoduje, że obserwowany proces regeneracji błony śluzowej w pierwszych miesiącach po zabiegu przebiega u nich nieco szybciej w porównaniu z przebiegiem tego procesu u pacjentów bez polipów. Brak wpływu współistniejącej alergii na wczesne efekty leczenia endoskopowego nie jest zaskakującym spostrzeżeniem. Należy nadmienić, że taki wynik badania uzyskano stosując dwie niezależne metody statystyczne (parametryczną i nieparametryczną). Należy zatem uznać słuszność omawianej wcześniej teorii postulującej znikomą rolę alergii w przebiegu rozwoju PZZP. Pewnym zaskoczeniem jest natomiast spostrzeżenie, że współistnienie NNLP i PZZP, w przeciwieństwie do współistnienia astmy oskrzelowej, nie ma wpływu na wczesne efekty leczenia oceniane w skali nasilenia dolegliwości i nie przekłada się również na obraz miejscowego zaawansowania choroby. Badania prowadzone w innych ośrodkach, wskazują na częstsze występowanie astmy oskrzelowej u pacjentów z PZZP oraz na fakt, że ci chorzy częściej wymagają reoperacji niż nie obciążeni astmą [183,184]. W badanej grupie żaden z chorych poddanych 6 miesięcznej obserwacji nie wymagał reoperacji. Potencjalne mechanizmy wpływu astmy oskrzelowej na przebieg i leczenie chorych z PZZP są uzasadnione i zostały omówione w stosownym wstępie tej pracy. Zaskakujący natomiast jest obserwowany w badaniu autorki brak spodziewanego negatywnego wpływu współistnienia NNLP na oceniane efekty leczenia. Wy tłumaczeniem tego faktu może być niewielka liczebność grupy chorych (n=13) z NNLP uczestnicząca w badaniu. Grupa ta, jest także mało reprezentatywna, bo złożona z pacjentów o małym nasileniu dolegliwości z powodu krótkiego czasu trwania objawów choroby i krótkotrwałej obserwacji po zabiegu. Z informacji spotykanych w piśmiennictwie wiemy, że chorych z NNLP cechuje większe miejscowe zaawansowanie zmian zapalnych w zatokach i astma o cięższym przebiegu w porównaniu do pacjentów cierpiących na PZZP i astmę oskrzelową. Jakkolwiek pacjenci ci odczuwają subiektywną poprawę po przeprowadzonym leczeniu endoskopowym, to jednak jest ona znacznie mniejsza, niż ta stwierdzona u pozostałych chorych z PZZP, a poprawa obserwowana w obrazie kontrolnego badania TK zatok po zabiegu jest wyraźnie mniej zaznaczona [185, 186].

Przeprowadzona analiza wczesnych wyników leczenia chorych z PZZP wykazała wysoką skuteczność tej techniki operacyjnej obserwowaną zarówno u chorych z PZZP i polipami jak i bez polipów. Jakkolwiek jednym z głównych założeń pracy było porównanie wyników leczenia dwóch grup chorych z polipami i bez polipów, to pośrednio dowiedziono, że są to najprawdopodobniej dwie zupełnie różne jednostki chorobowe, o odmiennej etiopatogenezie i przebiegu klinicznym. Obserwacje te stawiają w nowym świetle problem PZZP, a w szczególności jego formy z polipami i stanowią wyzwanie dla prowadzenia dalszych badań

związanych z odnalezieniem przyczyny formowania się polipów błony śluzowej oraz, co jest z tym nierozdzielnie związane, znalezienia skutecznego modelu terapeutycznego. Wyniki badań przedstawionych w tej pracy dają odpowiedź na często zadawane przez pacjentów pytanie, dotyczące możliwości do uzyskania stopnia zmniejszenia dolegliwości po zabiegu operacyjnym. Efektem badań autorki jest także podkreślenie znaczenia badań mikrobiologicznych wykonywanych u pacjentów leczonych z powodu PZZP oraz wczesnej diagnostyki astmy oskrzelowej i NNLP dla skutecznego leczenia tych chorych.

7. Wnioski

1. Nie znaleziono istotnej statystycznie zależności pomiędzy wiekiem chorych, współistnieniem odmienności anatomicznych budowy bocznej ściany nosa i przegrody oraz współistnieniem alergii, a obecnością polipów lub ich brakiem u pacjentów cierpiących na PZZP. Zaobserwowano natomiast częstsze występowanie astmy oskrzelowej i NNLP u chorych na PZZP z towarzyszącymi polipami nosa.
2. Potwierdzono większe zaawansowanie miejscowe zapalenia zatok ocenianego w oparciu o obraz TK oraz częstsze współistnienie zakażeń bakteryjnych u pacjentów z PZZP i polipami nosa. Nie stwierdzono zależności pomiędzy obrazem TK zatok, a nasileniem subiektywnych i obiektywnych objawów PZZP.
3. Wczesne wyniki leczenia są wysoce zadowalające w odniesieniu do obu grup pacjentów, jednakże zaobserwowano większą poprawę odczuć subiektywnych u chorych z polipami skorelowaną z bardziej zaznaczoną poprawą stanu miejscowego obserwowaną u tej grupy.
4. Współistnienie astmy oskrzelowej i zakażeń bakteryjnych obniża skuteczność chirurgicznego leczenia endoskopowego połączonego z pooperacyjnym leczeniem zachowawczym i może odgrywać istotną rolę w etiopatogenezie PZZP z towarzyszącymi polipami, podczas gdy współistnienie alergii i NNLP nie wykazuje takiego negatywnego wpływu na wczesne efekty tej metody leczenia.

8. Streszczenie

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) stanowi w ostatnim dwudziestolecu istotny problem zdrowotny w szczególności w krajach o umiarkowanym klimacie. Obok tzw. chorób cywilizacyjnych stanowi jedną z najczęstszych przyczyn wizyt pacjentów w gabinetach lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Choroba ta wpływa na pogorszenie jakości życia pacjentów, a jej leczenie pochłania duże koszty. Jak wykazują wyniki dotychczasowych badań jest to właściwie grupa chorób o różnej etiologii i odmiennym przebiegu klinicznym. Przyczyny rozwoju przewlekłego zapalenia zatok przynosowych upatruje się w różnych zaburzeniach, między innymi, w zakażeniach bakteryjnych i grzybiczych, alergii, refluksie żołądkowo-przełykowym, odmiennościach budowy anatomicznej ścian jamy nosowej, które utrudniając naturalny drenaż i wentylację zatok przynosowych prowadzą do przewlekłego zapalenia wyściełającej je błony śluzowej. Choroba ta wydaje się mieć wieloczynnikową etiopatogenezę.

Aktualnie obowiązująca klasyfikacja zapalenia zatok przynosowych EPOS 2012 wyróżnia na podstawie kryterium czasu trwania co najmniej dwóch z objawów klinicznych: ostre zapalenie zatok przynosowych i przewlekłe zapalenie zatok przynosowych. Ostre zapalenie zatok przynosowych nie pozostawia śladów widocznych w obrazie tomografii komputerowej zatok przynosowych i może przebiegać w formie typowego wirusowego przeziębienia lub ostrego bakteryjnego zapalenia zatok przynosowych. PZZP może z kolei przebiegać z obecnością lub brakiem polipów nosa.

Rozpoznanie PZZP ustala się na podstawie wywiadu laryngologicznego, badania przedmiotowego ze szczególnym uwzględnieniem rynoskopii przedniej lub/i endoskopii jamy nosa oraz oceny obrazu TK zatok przynosowych. Badania obrazowe są niezbędne w planowaniu operacji i monitorowaniu efektów leczenia PZZP.

Celem leczenia chorych z PZZP jest odzyskanie fizjologicznej wentylacji i drenażu zatok, zmniejszenie nasilenia dolegliwości i w konsekwencji tego poprawa jakości życia pacjentów. W przypadku braku efektów farmakologicznego leczenia, metodą z wyboru jest chirurgia endoskopowa. Twórcą tej koncepcji leczenia byli Messerklinger i Stamberger w połowie lat siedemdziesiątych XX wieku. Wraz z rozwojem zaawansowania technicznego stosowanego sprzętu i umiejętności praktycznych operatorów obecnie metoda ta jest wykorzystywana również w onkologii rynologicznej, dekompresji oczodołu, nerwu wzrokowego oraz likwidacji wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego, a także neurochirurgii i okulistyce.

Trzydziestoletnie doświadczenia w stosowaniu operacji endoskopowych z pooperacyjnym leczeniem farmakologicznym wykazały, że blisko 10 % pacjentów cierpiących na PZZP mimo prawidłowo przeprowadzonego postępowania chirurgicznego i zachowawczej opieki pooperacyjnej nie uzyskuje oczekiwanej poprawy stanu miejscowego. W poszukiwaniu przyczyn tego zjawiska brane są pod uwagę różne hipotezy, a podjęta w tej pracy analiza czynników, które mogą wpływać na poprawę efektów leczenia może wzbogacić wiedzę na temat patofizjologii tego schorzenia i prowadzić do poprawy skuteczności stosowanej terapii.

Celem pracy była ocena wczesnych efektów leczenia operacyjnego techniką endoskopową i pooperacyjnego leczenia ambulatoryjnego u chorych z PZZP oraz wpływ różnych czynników na uzyskane wyniki. Porównano przebieg procesu leczenia chorych z PZZP i polipami nosa z takim samym procesem u pacjentów cierpiących na PZZP bez polipów. Poszukiwano zależności pomiędzy występowaniem PZZP z polipami i bez polipów, a wiekiem chorych, współistnieniem zmienności w budowie anatomicznej bocznej ściany i przegrody oraz chorób takich jak alergia, astma oskrzelowa lub NNLP. Oceny dokonano w oparciu o kryteria subiektywne i obiektywne uwzględniając wpływ zakażeń bakteryjnych i chorób współistniejących.

Przeprowadzono prospektywną analizę 115 chorych z PZZP, operowanych przy użyciu techniki endoskopowej w latach 2007-2009. Wszyscy pacjenci byli operowani z powodu PZZP po raz pierwszy w życiu. Z badania wyłączono chorych z współistnieniem udokumentowanych niedoborów odporności, chorób autoimmunologicznych, wrodzonych dysfunkcji rzęsek błony śluzowej, niedoczynności tarczycy i refluksu żołądkowo-przełykowego, po przebytych urazach czaszkowo-mózgowych oraz tych, u których wystąpiły powikłania okołoooperacyjne lub rozpoznano chorobę nowotworową zatok przynosowych. Kryterium włączenia do badania spełniało 101 chorych z rozpoznaniem PZZP w tym, u 51 współistniały polipy nosa. Za pomocą przygotowanego kwestionariusza zebrano niezbędne dane charakteryzujące badaną grupę przed leczeniem operacyjnym oraz podczas przeprowadzanych badań kontrolnych po 3 i 6 miesiącach po zabiegu.

W okresie przedoperacyjnym zebrano informacje dotyczące podstawowych danych osobowych pacjentów, współistnienia alergii, astmy oskrzelowej i NNLP potwierdzonych stosowną dokumentacją medyczną wystawioną przez diagnozujące je ośrodki. Przy przyjęciu do oddziału w rynoskopii przedniej i z użyciem endoskopu oceniono budowę bocznej ściany jamy nosa i przegrody, stosując odpowiednie skale ich oceny. Stopień zaawansowania miejscowego PZZP oceniano na podstawie obrazu TK zatok przynosowych wykorzystując skalę Lund-Mackaya, natomiast do subiektywnej oceny nasilenia dolegliwości zgłaszanych przez chorych

zastosowano 7 stopniową skalę wg Likerta zawierającą pytania o główne i dodatkowe objawy PZZP. Przedoperacyjną obiektywną ocenę stanu miejscowego dokonano przy użyciu endoskopu z zastosowaniem skali wg Fokkensa. Uzyskane wyniki umieszczono w przygotowanych kwestionariuszach.

U wszystkich chorych wykonano operację endoskopową: frontosfenoetmoidektomię obustronną. W trakcie operacji pobierano materiał do badań mikrobiologicznych z okolicy kompleksów ujściowo-przewodowych i światła zatok szczękowych. Fragmenty błony śluzowej rutynowo usuwane w trakcie operacji, poddane były ocenie histopatologicznej, a w oparciu o uzyskane wyniki wyłączono z badania pacjentów, u których rozpoznano inne schorzenia zatok przynosowych niż PZZP.

W okresie pooperacyjnym, w trybie ambulatoryjnym, po upływie 3 i 6 miesięcy wszyscy chorzy byli poddani kontroli endoskopowej będącej podstawą obiektywnej oceny stanu miejscowego oraz ponownie wypełniali kwestionariusz subiektywnej oceny nasilenia dolegliwości.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej i uznano za statystycznie istotne dla $p(\alpha) < 0,05$. Na podstawie analizy statystycznej wykazano zbliżoną średnią wieku chorych z polipami i bez polipów, zaobserwowano natomiast, że większość chorych z polipami decydowała się na operację po dłuższym czasie utrzymywania się dolegliwości niż chorzy z PZZP bez polipów. W wyniku przedoperacyjnej analizy obrazów TK zatok przynosowych zaobserwowano zależności pomiędzy zaawansowaniem PZZP, a obecnością polipów. Statystycznie wyższe wartości punktowe uzyskane w zastosowanej skali wg Lund i Mackaya przez pacjentów z PZZP i polipami nosa nie korelują z większym subiektywnym i obiektywnym nasileniem objawów choroby. Nie znaleziono również istotnej statystycznie zależności pomiędzy współistnieniem odmienności anatomicznych budowy bocznej ściany i przegrody nosa, a występowaniem lub brakiem polipów w przebiegu PZZP. Wśród analizowanych chorób współistniejących, zaobserwowano statystycznie częstsze współistnienie astmy oskrzelowej oraz NNLP u chorych z polipami w porównaniu z grupą pacjentów bez polipów nosa. Takiej zależności nie zauważono natomiast w odniesieniu do alergii. Ocena współistnienia zakażeń bakteryjnych w PZZP, dokonana w oparciu o wyniki hodowli materiałów uzyskanych śródoperacyjnie wykazała, że chorobotwórczą florę bakteryjną częściej izolowano u chorych z polipami. W obu badanych grupach z polipami i bez polipów, dominowały bakterie tlenowe gram-dodatnie, a najczęściej izolowanym był szczep *Staphylococcus aureus*. Bakterie tlenowe gram-ujemne nieco częściej stanowiły florę patogenną u chorych bez polipów.

Patogeny grzybów i bakterie beztlenowe zidentyfikowano w materiale uzyskanym zaledwie od trzech pacjentów, w związku z powyższym, nie uwzględniono ich w analizie statystycznej.

W celu weryfikacji efektów leczenia użyto testu t-studenta i porównano średnie wartości punktowe subiektywnej oceny nasilenia dolegliwości (wg Likert) i obiektywnej oceny stanu miejscowego (wg Fokkensa i wsp.) dla wszystkich chorych z PZZP, a następnie osobno dla tych z polipami oraz bez polipów. Porównano wyniki średnich wartości punktowych oceny subiektywnej i obiektywnej uzyskanych po 3 i 6 miesiącach po operacji z wynikami uzyskanymi przez operację. Wykazano, że zastosowane leczenie przyniosło znaczące zmniejszenie dolegliwości u wszystkich operowanych. Zaobserwowano także, iż pacjenci z polipami, odczuwali wielokrotnie większą subiektywną poprawę stanu zdrowia niż chorzy bez polipów, przy porównywalnych wynikach obiektywnej oceny stanu miejscowego uzyskanych podczas badania endoskopowego jam nosa i zatok przynosowych. Średnia wartość punktowa nasilenia objawów subiektywnych po 6 miesiącach od zabiegu u chorych z polipami zmalała z 40,2 punktów do zaledwie 7,3, przy czym największą poprawę zaobserwowano po upływie pierwszych 3 miesięcy. Mimo, że końcowy wynik średnich wartości punktowych nasilenia objawów subiektywnych u chorych bez polipów, uzyskany po 6 miesiącach jest niższy niż u chorych z polipami, bo wynosi 5,9 punktów, to jednak różnica w stosunku do wartości wyjściowej stanowiącej 23,8 punkty przed operacją, jest znacznie mniejsza. Można zatem uznać, że pacjenci z polipami odczuwają większą subiektywną korzyść z przebytej operacji.

Wyniki badań endoskopowych, będące podstawą obiektywnej oceny efektów leczenia poddano analizie statystycznej i zaobserwowano istotną statystycznie poprawę stanu miejscowego u wszystkich chorych po upływie 6 miesięcy od operacji, największą po pierwszych 3 miesiącach leczenia i stabilizacją stanu miejscowego w okresie kolejnych 3 miesięcy obserwacji. Następnie porównano średnie wartości punktowe skali endoskopowej u chorych z polipami i bez polipów nosa. Wykazano wyższe średnie wartości u chorych z polipami w porównaniu z grupą bez polipów i statystycznie istotną różnicę pomiędzy nimi przed operacją. Wartości te znacząco zmniejszyły się w okresie pierwszych 3 miesięcy w obu analizowanych grupach chorych, natomiast nie zaobserwowano takiej tendencji w obserwacji podczas kolejnego trzymiesięcznego okresu badania.

Celem oceny wpływu współistnienia alergii, astmy oskrzelowej i NNLP oraz zakażeń bakteryjnych u chorych cierpiących na PZZP, na efekty zastosowanego leczenia, porównano średnie wartości punktowe subiektywnej oceny nasilenia dolegliwości i obiektywnej oceny endoskopowej stanu miejscowego uzyskane przed operacją, z wynikami uzyskanymi po 6

miesiącach od operacji. Badanie nie wykazało wpływu współistnienia alergii lub NNLP na końcowe wyniki leczenia, oceniane przy zastosowaniu obu metod. Natomiast, chorzy ze współistniejącą astmą oskrzelową zgłaszali większe nasilenie dolegliwości subiektywnych po 6 miesiącach obserwacji, w porównaniu z chorymi nie obciążonymi astmą, mimo że badanie endoskopowe wykazało podobną poprawę stanu miejscowego. Z kolei w grupie chorych, u których zidentyfikowano obecność patogenu bakteryjnego, nie wykazano różnicy w subiektywnym nasileniu dolegliwości, przy wyraźnie bardziej nasilonych objawach miejscowych PZZP. W podobny sposób, analizowano wpływ obecności patogenów bakteryjnych na końcowe efekty leczenia u chorych z polipami, a uzyskane wyniki porównano z wynikami uzyskanymi podczas oceny wyników terapii chorych bez polipów nosa, wykazując ich negatywny wpływ, zarówno w zakresie stopnia nasilenia dolegliwości jak i stanu miejscowego. Nie dokonano takiej analizy z podziałem na grupy chorych z polipami i bez polipów w odniesieniu do pacjentów ze współistniejącą alergią lub NNLP z uwagi na potwierdzony brak wpływu tych schorzeń na końcowe efekty leczenia, natomiast liczebność grupy chorych bez polipów obciążonych astmą oskrzelową była zbyt mała do przeprowadzenia analizy statystycznej.

Podsumowaniem przeprowadzonych badań są następujące wnioski:

1. Nie znaleziono istotnej statystycznie zależności pomiędzy wiekiem chorych, współistnieniem odmienności anatomicznych budowy bocznej ściany i przegrody nosa oraz współistnieniem alergii, a obecnością polipów lub ich brakiem u pacjentów cierpiących na PZZP. Zaobserwowano natomiast częstsze występowanie astmy oskrzelowej i NNLP u chorych na PZZP z towarzyszącymi polipami nosa.
2. Potwierdzono większe zaawansowanie miejscowe PZZP ocenianego w oparciu o obraz TK oraz częstsze współistnienie zaważeń bakteryjnych u pacjentów z polipami nosa. Nie stwierdzono zależności pomiędzy obrazem TK zatok, a nasileniem subiektywnych i obiektywnych objawów PZZP.
3. Wczesne wyniki leczenia są wysoce zadawalające w odniesieniu do badanych grup, jakkolwiek zaobserwowano większą poprawę odczuć subiektywnych u chorych z polipami skorelowaną z bardziej zaznaczoną poprawą stanu miejscowego obserwowaną u tej grupy.

4. Współistnienie astmy oskrzelowej i zakażeń bakteryjnych obniża skuteczność chirurgicznego leczenia endoskopowego połączonego z pooperacyjnym leczeniem zachowawczym i może odgrywać istotną rolę w etiopatogenezie PZZP z towarzyszącymi polipami, podczas gdy współistnienie alergii i NNLP nie wykazuje takiego negatywnego wpływu na wczesne efekty tej metody leczenia.

9. Summary

Chronic rhinosinusitis (CRS) in the last two decades is a major health problem especially in countries with a temperate climate. In addition to the so-called civilization diseases CRS is one of the most common reasons for patient visits to offices of primary care physicians. This disease causes the deterioration of quality of life of patients and its treatment consumes large funds. As shown by the results of previous studies CRS is actually a group of diseases of different etiologies and different clinical courses. The reasons for the development of CRS is seen in a variety of disorders, including bacterial and fungal infections, allergies, gastro-oesophageal reflux, variations in anatomy of the nasal cavity walls, which hamper the natural drainage and ventilation of the sinuses which leads to chronic inflammation of the mucous membrane lining. This disease appears to be of multifactorial pathogenesis.

The current classification of EPOS 2012, based on the duration of at least two of the clinical symptoms of rhinosinusitis distinguishes acute and chronic rhinosinusitis. Acute rhinosinusitis does not leave visible lesions in the computed tomography of the paranasal sinuses, and present as a typical viral cold or acute bacterial sinusitis. CRS can in turn occur with the presence or absence of nasal polyps.

The diagnosis of CRS is based on a laryngological interview, physical examination, with particular emphasis on anterior rhinoscopy and/or nasal endoscopy and CT image of the paranasal sinuses. Imaging studies are essential in planning surgery and monitoring of the effects of treatment of CRS.

The goal of treatment in patients with CRS is to regain physiological sinus ventilation and drainage, reducing the severity of symptoms and the consequent improvement in the quality of life of patients. In the absence of pharmacological effects of treatment, the method of choice is endoscopic surgery. The author of this concept of treatment was Messerklinger and Stamberger in the mid-seventies of the twentieth century. With the development equipment of advanced technical and practical skills of endoscope operators, this method is also used in the removal of some benign and malignant tumors of the nose and paranasal sinuses, optic nerve and orbital decompression, and the elimination of cerebrospinal fluid leaks.

Thirty years of experience in endoscopic surgery and post operative pharmacological treatment found that nearly 10% of patients with CRS even with properly conducted surgery and postoperative care do not receive expected improvement. Different hypotheses are considered in search for the causes of this phenomenon, and the adopted analysis in this paper of factors that may influence the effects of treatment can enhance our knowledge of the patho-

physiology of disease and improve treatment outcomes.

The aim of this study was to evaluate the early effects of surgical treatment and postoperative outpatient care in patients with CRS and the impact of various factors on the results. Treatment outcome in patients with CRS with polyps was compared to outcome in patients with CRS without polyps. The relationship between CRS with and without polyps and age of patients, co-existence of anatomical variability in the anatomical lateral wall and septum of the nose and diseases such as allergies, asthma and NSAID. The evaluation was based on subjective and objective criteria taking into account the presence of bacterial infections and concomitant diseases.

Prospective analysis was conducted of 115 patients with CRS who underwent endoscopic surgery from 2007 to 2009. All patients were operated on due to CRS for the first time in their life. The study excluded patients with documented coexistence of immunodeficiency, autoimmune diseases, congenital dysfunction of cilia lining, hypothyroidism, and gastroesophageal reflux disease, a history of traumatic brain injuries and those who experienced perioperative complications or were diagnosed with cancer of the paranasal sinuses. The criterion for inclusion in the study was met by 101 patients with known CRS, 51 had coexisting nasal polyps. Using the prepared questionnaire the necessary data was collected concerning the study group before surgery and during the examinations carried out after 3 and 6 months following surgery.

In the preoperative period, the following information was collected: personal and demographic data of patients, coexistence of allergy, asthma and NSAID use confirmed by relevant documents issued by the medical diagnostic centers. On admission to the ward anterior rhinoscopy and endoscopy were performed to rate the structure of the lateral wall and septum of the nasal cavity using the appropriate scale for their evaluation. The degree of local advancement of CRS based on CT of the paranasal sinuses was evaluated using the Lund-Mackay scale, while the subjective assessment of the severity of symptoms reported by patients was assessed using the 7 point Likert scale containing questions about main and additional symptoms of CRS. The preoperative objective evaluation of the local condition was rated by the Fokkens scale. The results were placed in a prepared questionnaire.

Bilateral frontosphenoidectomy was performed in all patients. During surgery the material for microbiological examination was collected from the osteo-meatal complex region and from the lumen of the maxillary sinus. Fragments of mucosa routinely removed during surgery, were subjected to histopathological examination, and based on these results patients with a diagnosis of sinus disease other than CRS were excluded.

Following surgery, in the outpatient setting, after 3 and 6 months, all patients underwent endoscopic control which was the basis of the objective evaluation of the local condition and they also completed a questionnaire of subjective symptoms.

The results were statistically analyzed and were found to be statistically significant at p (α) < 0.05 . Based on statistical analysis a similar mean age of patients with CRS with and without polyps was observed, however, the majority of patients with polyps reported a greater long term persistence of symptoms than patients with CRS without polyps. Based on the results of analysis of preoperative CT of the paranasal sinuses a relationship between the advancement of CRS, and the presence of polyps. It was found that statistically significant higher point values on the Lund and Mackay scale in patients with CRS with polyps do not correlate with a higher severity of subjective and objective symptoms. No statistically significant relationship was found between the co-existence of anatomical differences in the structure of the lateral wall and septum of the nose and the presence or absence of polyps in the course of CRS. Among the comorbidities studied, there was a statistically more frequent incidence of asthma and NSAID use in patients with CRS with polyps when compared to patients with CRS without polyps. This relationship was not confirmed in relation to allergy. The evaluation of bacterial infection coexistence with CRS based on the results of cultured materials obtained intraoperatively showed that various pathogenic species were frequently isolated in patients with CRS with polyps. In both groups of patients with CRS with and without polyps, aerobic gram-positive bacteria dominated, the most frequently isolated strain was *Staphylococcus aureus*. Gram-negative aerobic bacteria were slightly more frequent pathogenic flora in patients with CRS without polyps. Pathogenic fungi and anaerobic bacteria have been identified in material obtained from only three patients, therefore, this was not included in the statistical analysis.

In order to verify the results of surgical treatment Student's t-test was used and compared the mean point of subjective assessment of symptoms (acc. to Likert) and objective assessment of the local (according to Fokkens) for all patients with CRS, and separately for patients with CRS with and without polyps. We compared the results of subjective and objective mean point after 3 and 6 months after surgery to the results obtained before surgery. It has been shown that the applied treatment resulted in a significant reduction of symptoms in all patients. It was also observed that patients with polyps, often experienced greater subjective improvement in health status than patients without polyps, with comparable objective results obtained during endoscopy of nasal cavity and paranasal sinuses. The average point value of subjective symptoms at 6 months after surgery in patients with CRS with polyps decreased

from 40.2 points to only 7.3 points, with the greatest improvement observed after the first 3 months. Although the final score point averages of subjective symptoms in patients with CRS without polyps, obtained after 6 months, is lower than in the group of patients with CRS with polyps, equal to 5.9 points, but the difference compared to baseline, amounting to 23.8 points before operation, is much smaller. It can therefore be concluded that patients with polyps experience greater subjective benefit from surgical intervention.

The results of endoscopic examinations, which are based on an objective assessment of the effects of treatment, were statistically analyzed and statistically significant improvement in local state in all patients after 6 months after surgery with the greatest decrease after the first 3 months of treatment and stabilization of the local state during the next 3 months follow-up. The mean values of endoscopic scale in patients with CRS with and without polyps were compared. Higher mean point values in patients with CRS with polyps compared to the group without polyps was found with a statistically significant difference between the two before surgery. These values were significantly reduced in the first 3 months in both groups of patients, but no such trend was observed in the follow-up in the next 3 months after surgery.

In order to evaluate the impact of the coexistence of allergy, asthma and NSAID use and bacterial infections in patients suffering from CRS with polyps on the effects of applied treatment, the mean point of subjective assessment of severity of symptoms and endoscopic evaluation of the local state obtained prior to surgery and the results at 6 months after surgery were compared. The study showed no effect of the coexistence of allergy or NSAID on the final outcome, assessed using both methods. In contrast, patients with concomitant asthma reported greater severity of subjective symptoms after 6 months of follow-up, compared to those without asthma, although endoscopy showed similar improvement in the local state. In the group of patients with identified presence of bacterial pathogens, there was no difference in subjective severity of symptoms, with significantly greater objective symptoms of local state in CRS. In a similar manner, the influence of the presence of bacterial pathogens on the final results of the treatment in patients with CRS with polyps compared to the results obtained for patients with CRS without polyps showing negative effects, in both the subjective and objective symptoms. The analysis of groups with CRS with and without polyps with concomitant allergic and NSAID use was not performed due to the lack of impact of these conditions on the final results of the treatment and also due to the fact that the size of the group of patients with CRS without polyps and concomitant asthma was too small to perform statistical analysis.

The conclusions of this study are as follows:

1. No statistically significant correlation was found between the age of patients, the coexistence of anatomical variations of structure of the lateral wall and septum of the nose and the coexistence of allergies, and the presence or absence of polyps in patients with CRS. There was however a higher incidence of asthma and NSAID in patients with CRS with polyps.
2. Greater advancement of local sinusitis based on CT images and frequent coexistence of bacterial infection in patients with CRS with polyps was confirmed. There was no statistically significant correlation between sinus CT image, and the intensity of subjective and objective signs of CRS.
3. Early surgical outcome is highly satisfactory for both groups of patients, however, a greater subjective improvement in patients with CRS with polyps correlated with marked improvement observed in endoscopy.
4. Bronchial asthma and bacterial infections reduce the effectiveness of endoscopic surgical treatment with post-operative conservative treatment and may play an important role in the pathogenesis of CRS with polyps, while the coexistence of allergy and NSAID do not have such a negative impact on the early effects of this method of treatment.

10. Piśmiennictwo

1. Lethbridge-Cejku M, Schiller JS, Bernadel L. Summary health statistics for U.S. Adults; National Health Interview Survey, 2002. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat.2004; 10: 1-23
2. Bachert C, Hormann K, Mosges R et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. Allergy. 2003; 58(3): 176-191.
3. Krzeski A, Szwedowicz P. Zapalenia zatok przynosowych: Klasyfikacja i Definicje. Mag ORL 2006; suplement IX: 6-10.
4. Krzeski A, Gromek J. Zapalenie zatok przynosowych. Gdańsk 2008. Via Medica.
5. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA et al. Adult chronic rhinosinusitis: definition, diagnosis, epidemiology and pathophysiology. Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129: 1-32.
6. Fokkens W, Lund VJ, Mullol J et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2005. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology 2005; 45: 97-101.
7. Fokkens W, Lund VJ, Mullol J et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. Rhinol Suppl 2007; 20: 1-136.
8. Fokkens W, Lund VJ, Mullol J et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl 2012; 23: 1-298.
9. Lasek W. Tkanka nabłonkowa. W: Histologia (red. K. Ostrowski). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1995.
10. Petruson B, Hansson HA, Karlsson G. Structural and functional aspects of cells in the nasal mucociliary system. Arch Otolaryngol 1984; 110: 576-581.
11. Gwaltney JM Jr. Acute community-acquired sinusitis. Clin Infect Dis 1996; 23: 1209-1225.
12. Gwaltney JM Jr, Wiesinger BA, Patrie JT. Acute community-acquired bacterial sinusitis: the value of antimicrobial treatment and the natural history. Clin Infect Dis 2004; 38: 227-233.
13. Brook I. Microbiology and management of sinusitis. J Otolaryngol 1996; 25: 249-256.
14. Jankowski R, Bouchoua F, Coffinet L, Vignaud JM. Clinical Factors influencing the eosinophil infiltration of nasal polyps. Rhinology 2002; 40: 173-178.
15. Składzień J. Polipy nosa z zatok szczękowych i choanalne. Badania kliniczne i morfologiczne. Kraków 1996. Uniwersytet Jagielloński. Collegium Medicum UJ.

16. Kakoi H, Hiraide F. A histological study of formation and growth of nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1987; 103: 137-144.
17. Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy. *Thorax* 2000; 55: 79-83.
18. Persson C. Mucosal exudation mechanisms. *Allergy Clin Immunol News* 1991; 5: 142-145.
19. Hamilos DL. Nasal polyps as immunoreactive tissue. *Allergy Asthma* 1996; 17: 293-296.
20. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM et al. Features of airways remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: Is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(5): 877-882.
21. Lund VJ, Holstrom M, Scadding GK. Functional endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis: An objective assessment. *J Laryngol Otol.* 1991; 105: 832-835.
22. Desrosiers MY, Kilty SJ. Treatment alternatives for chronic rhinosinusitis persisting after ESS: what to do when antibiotics, steroids and surgery fail. *Rhinology* 2008; 46: 3-14.
23. Kantarci M, Murat Karasen R, Alper F et al. Remarkable anatomic variations in paranasal sinus region and their clinical importance. *European Journal of Radiology* 2004; 50: 296-302.
24. Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery. B. C. Decker. Philadelphia; 1991.
25. Cryer J, Schipor I, Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms in human chronic sinusitis. *ORL* 2004; 66: 155-158.
26. Post JC, Stoodley P, Hall-Stoodley L, Ehrlich GD. The role of biofilms in otolaryngologic infections. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Sur* 2004; 12: 185-190.
27. Palmer J. Bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2006; 196: 35-39.
28. Costerton JW, Veeh R, Shirtliff M, Pasmore M et al. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *J Clin Invest* 2003; 112: 1466-1477.
29. Sanclement JA, Webster P, Thomas J, Ramadan HH. Bacterial biofilms in surgical specimens of patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2005; 115: 578-582.
30. Ferguson BJ, Stoly DB. Demonstration of biofilm In human bacterial chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2005; 19: 452- 457.

31. Psaltis AJ, Ha KR, Beule AG, Tan LW, Wormald PJ. Confocal scanning laser microscopy evidence of biofilms in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2007; 117: 1302-1306.
32. Bendouach Z, Barbeau J, Hamad WA et al. Biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is associated with unfavorable evolution after surgery for chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 991-996.
33. Donlan R. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Diseases* 2002; 8(9): 881-890.
34. Mladina R, Skitarelic N, Music S, Ristic M.A. Biofilm exists on health mucosa of the paranasal sinuses: a prospectively performed, blinded, scanning electron microscope study. *Clin Otolaryngol* 2010; 35: 104-110.
35. Foreman A, Jervis-Bardy J, Wormald PJ. Do biofilms contribute to the initiation and recalcitrance of chronic rhinosinusitis? *Laryngoscope*. 2011; 121: 1085-1091.
36. Cichocki T, Litwin JA, Mirecka J. *Kompedium histologii*. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego 1998.
37. Meltzer EO, Hamilos DL, Handley JA et al.: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American Academy of Otolaryngology and Allergy; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American College of Allergy, Asthma and Immunology; American Rhinologic Society. Rhinosinusitis. Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 6: 1-62.
38. Biedlingmaier JF, Whelan P, Zoarski G: Histopathology and CT analysis of partially resected middle turbinates. *Laryngoscope* 1996; 106: 102-104.
39. Giacchi RJ, Lebowitz RA, Yee HT et al. Histopathologic evaluation of the ethmoid bone in chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 2001; 3: 193-197.
40. Perloff JR, Gannon FH, Bolger WE et al. Bone involvement in sinusitis: an apparent pathway of spread of disease. *Laryngoscope* 2000; 110: 2095-2099.
41. Khalid AN, Hunt J, Perloff JR. The role of bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2002; 11: 1951-1957.
42. Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 520-529.
43. Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. Role of nasal allergy in chronic maxillary sinusitis-diagnostic value of nasal challenge with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 484-491.

44. Benninger MS. Rhinitis, sinusitis and their relationships to allergies. *Am J Rhinology*. 1992; 6: 37-43
45. Emanuel IA, Shah SB. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computer tomography relationships. *Otolaryngology-head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2000; 123(6); 687-691.
46. Kern R. Allergy; a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy*. 1993; 4:483-484.
47. Karlsson G, Holmberg K. Does allergic rhinitis predispose to sinusitis?. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1994; 515: 26-28.
48. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. Settipane G LV, Bernstein JM, Tos M, editor. Rhode Island: Oceanside Publications 1997.
49. Liu CM Shun CT, Hsu MM. Lymphocyte subset and antygen-specific IgE antibody in nasal polyps. *Ann Allergy*. 1994; 72(1): 19-24.
50. Harlin SL, Ansel DG, Lane SR, et al. A Clinical and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 867-875.
51. Huse D, Hartz S, Rusell M et al. Allergic rhinitis may worsen asthma symptoms in children: the international asthma outcomes registry. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1-860.
52. Bstahl GJ, Kleinjan A, Overbeck SE et al. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 2051-2057.
53. Ortiz E, Sakano E, De Souza CA et al. Chronic GVHD: predictive factor for rhinosinusitis in bone marrow transplantation. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006; 72: 328-333.
54. Bernstein J, Ballow M, Schlievert PM. A Superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. *Am J Rhinol*. 2003; 17: 321-326.
55. Huvenne W, Callebaut I, Reekmans K et al. Staphylococcus aureus enterotoxin B augments granulocyte migration and survival via airway epithelial cell activation. *Allergy*. 2010; 65(8):1013-1020.
56. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 877-884.

57. Braun H, Stammberger H, Buzina W et al. Incidence and detection of fungi and eosinophilic granulocytes in chronic rhinosinusitis. *Laryngorhinootologie* 2003; 82: 330-340.
58. Bent JP III, Kuhn FA. Allergic fungal sinusitis/polypoidosis. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 259-268.
59. Widal MF, Abrami P, Lenmoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med.* 1922; 30: 189-192.
60. Samter M, Beers RF: Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med.* 1968; 68: 975-983.
61. Perez-Novo CA, Watelet JB, Claeys C et al. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Jun;115(6): 1189-1196.
62. Sousa AR, Parikh A, Scadding G et al: Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1493-1499.
63. Ozen Z, Mumbuc S, Sari I et al. Cysteinyl leukotriene receptor expression in aspirin-sensitive nasal polyposis patient. *ORL* 2007; 69: 176-180.
64. Gosepath J, Schafer D, Mann WJ: Aspirin sensitivity: Long term follow up after up to 3 years of adaptive desensitization using a maintenance dose of 100mg of aspirin a Day. *Laryngorhinootologie* 2002; 81: 732-738.
65. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 717-722.
66. Pinto JM, Baroody FM. Chronic sinusitis and allergic rhinitis at the nexus of sinonasal inflammatory disease. *J Otolaryngol* 2002; 31: 10-17
67. Kountakis SE, Onerci M. *Rhinologie and Sleep Apnea Surgical Techniques.* Springer 2007.
68. Khan M, Ecker U, Mann WJ: The application of an optical navigation system in endonasal sinus surgery. *HNO* 2003; 51: 209-215.
69. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993; 31: 183-184.
70. Pujols L, Mullol J, Benitez P et al. Expression of the glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human nasal mucosa and polyp epithelial cells. *Respir Med.* 2003; 97: 90-96.

71. Benitez P, Alobid I, De Haro J et al. A short course of oral prednisolone followed by nasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps. *Laryngoscope* 2006; 116(5): 770-775.
72. Skoner D. Update of growth effects of inhaled and intranasal corticosteroids. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2 (1):7-10.
73. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R et al. Topical steroids for chronic rhinosinusitis without polyps. *The Cochrane Library*. John Wiley & Sons 2011
74. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 128-133.
75. Vaidyaanathan S, Barnes M, Williamson P et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011; 154: 293-294.
76. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G et al. Oral steroids and doxycycline: Two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(5): 1069-1076.
77. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006; 116(2): 189-193
78. Pynnonen Ma, Mukeriji SS, Kim HM et al. Nasal saline for chronic sinonasal symptoms: a randomized controlled trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 1115-1116.
79. Wei JL, Sykes KJ, Johnson P et al. Safety and efficacy of once-daily nasal irrigation for the treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2011; 121: 1989-1989.
80. Micheletto C, Tognella S, Visconti M et al. Monteleukast 10 mg improves nasal function and nasal response to aspirin in ASA-sensitive asthmatics: a controlled study vs placebo. *Allergy* 2004; 59: 289-290.
81. Stewart RA, Hamilton G et al. Monoleucast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 139-682.
82. Berger W, De Chandt MT, Cairns CB. Clinical implications of 5-Lipoxygenase inhibition in severe airway disease. *Int J Clin Pract*. 2007; 61: 663-766.
83. Messerklinger W. Endoscopy of the nose. *Monatsschr Ohrenheilkd Laryngorhinol* 1970; 104: 451-456.
84. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery-concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. II. Surgical technique. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 94: 147-156.

85. Kennedy DW. Functional endoscopic sinus surgery: Technique. *Arch Otolaryngol* 1985; 111: 643-649.
86. Khalil HS, Nunez DA. Functional endoscopic sinus surgery: current perspectives. *Otorhinolaryngol* 2007; 57: 183-188.
87. Kennedy DW, Wright ED, Goldberg AN. Objective and subjective outcomes in surgery for chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2000; 110: 29-31.
88. Christmas DA Jr, Krouse JH. Powered instrumentation in functional endoscopic surgery. Surgical technique. *Ear Nose Throat J* 1996; 75: 42-44.
89. Jurado-Ramos A, Gutierrez Jodas J, Romero FR et al. Endoscopic medial maxillectomy as a procedure of choice to treat inverted papillomas. *Acta Oto-laryngologica* 2009; 129(9): 1018-1025.
90. Busquets JM, Hwang PH. Endoscopic resection of sinonasal inverted papilloma: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134(3): 476-482.
91. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P et al. European position paper on endoscopic management of tumors of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl.* 2010; 1(22):1-143.
92. Bolger MWE. Lacrimal drainage system injury in functional endoscopic sinus surgery. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg* 1992; 118: 1179-1184.
93. Weymuller EA. Complications of endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990; 1: 149-152.
94. Bhattacharyya N. Clinical outcomes after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130: 975-978.
95. Osguthorpe JD. Surgical outcomes in rhinosinusitis: What we know. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 120: 451-453.
96. Metson RB, Gliklich RE. Clinical outcomes in patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2000; 110:24-28.
97. Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006; 116: 1-22.
98. Shashy RG, Moore EJ, Weaver A. Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130 (3):320-323.
99. Smith TL, Litvack JR, Hwang PW et al. Determinants of outcomes of sinus surgery: a multi-institutional prospective cohort study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 142: 55-60.

100. Reh DD, Mace J, Robinson JL, Smith TL. Impact of age on presentation of chronic rhinosinusitis and outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.* 2007; 21: 207-213.
101. Smith TL, Mendolia-Loffredo S, Loehrl TA et al. Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2005; 115: 1-7.
102. Larsen K, Tos M. Clinical course of patients with primary nasal polyps. *Acta Otolaryngol.* 1994; 114(5): 556-559.
103. Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope.* 2003; 113(7): 1199-1205.
104. Baumann I, Blumenstock G, Zalaman IM et al. Impact of gender, age, and comorbidities on quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2007; 45(4): 268-272.
105. Lee JY, Lee SW. Influence of age on the surgical outcome after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope.* 2007; 117(6): 1084-1089.
106. Ramadan HH, VanMetre R. Endoscopic sinus surgery in geriatric population. *Am J Rhinol.* 2004; 18(2): 125-127.
107. Jiang RS, Hsu CY. Endoscopic sinus surgery for the treatment of chronic sinusitis in geriatric patients. *Ear Nose Throat J.* 2001; 80(4): 230-232.
108. Moloney JR. Nasal polyps, nasal polypectomy, asthma, and aspirin sensitivity. Their association in 445 cases of nasal polyps. *J Laryngol Otol.* 1977; 91(10): 837-846.
109. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIAANE Investigators. European Network on Aspirin-induced Asthma. *Eur Respir J.* 2000; 16(3): 432-436.
110. DeMarcantonio MA, Han JK. Nasal polyps, pathogenesis and treatment implications. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011; 44(3): 685-695.
111. Payne SC, Early SB, Huyett P et al. Evidence for distinct histological profile of nasal polyps; with and without eosinophilia. *Laryngoscope.* 2011; 121(10): 2262-2267.
112. Lloyd GA, Lund VJ, Scadding GK. CT of the paranasal sinuses and functional endoscopic surgery: a critical analysis of 100 symptomatic patients. *J Laryngol Otol.* 1991; 105: 181-185.
113. Jones NS. CT of the paranasal: a review of the correlation with clinical, surgical and histopathological findings. *Clin Otolaryngol Allied Sciences.* 2002 Feb; 27(1): 11-17.
114. Anzai Y, Weymuller E, Yuch B et al. The impact of sinus CT on treatment decisions for chronic sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130: 423-428.

115. Lund VJ, Kennedy DW. Staging in Rhinosinusitis: report of the Task Force on Rhinosinusitis; staging in rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: 35-40.
116. Lund VJ, Mackay IS. Outcome assesment of endoscopic sinus surgery. *Proc R Soc Med* 1994; 87: 70-72.
117. Ragab S, Lund VJ Scadding GK. Evaluation of medical and surgical treatement of chronic rhinosinusitis: a prospective randomized control trial. *Laryngoscope* 2004; 42: 57-62.
118. Ashraf N, Bhattacharyya N. Determination of the incidental Lund-Mackay score for the staging of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125: 483-486.
119. Bhattacharyya N, Jones DT, Hill M, Shapiro NL. The diagnostic accuracy of computer tomography in pediatric chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 1029-1030.
120. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund VJ et al. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: How was it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 137: 555-561.
121. Bhattacharyya N. Radiographic stage fails to predict symptom outcomes after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006; 116(1): 18-22.
122. Shields G, Seikaly H, LeBoeuf M et al. Correlation between facial pain or headache and computer tomography in rhinosinusitis in Canadian and U.S subjects. *Laryngoscope* 2003; 113: 943-945.
123. Hwang PH, Irwin SB, Griest SE et al. Radiologic correlates of symptom-based diagnostic criteria for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128: 489-496.
124. Bhattacharyya N. Test-retest reliability of computer tomography in the assessment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 1999; 109: 1055-1058.
125. Kennedy DW, Zinreich J, Rosenbaum AE, Johns ME. Functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2000; 110: 29-31.
126. Bhattacharyya N. Test-retest reliability of CT in assesment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 1999; 109: 1055-1058.
127. Malekzadeh S, Hamburger MD, Whelan PJ et al. Density of middle turbinate subepithelial mucous glands in patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127: 190-195.
128. Ragab A, Clement P, Vincken W. Objective assessment of lower airways involvement in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2004; 18: 15-21.

129. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C et al. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 301-304.
130. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long term risk factor for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994; 15: 21-25.
131. Linneberg A, Nielsen H, Frolund L, Madsen F et al. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002; 57: 1048-1052.
132. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 67(1): 91-98.
133. Jarvis D, Newson R, Lotvall J et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012; 67 (1): 91-98.
134. Djukanovic R, Lai CK, Wilson JW et al. Bronchial mucosal manifestations of atopy: a comparison of markers of inflammation between atopic asthmatics, atopic nonasthmatics and health controls. *Eur Respir J*. 1992; 5: 538-544.
135. Townley RG, Ryo UY, Kolotkin BM, Kang B. Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 429-442.
136. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 111: 1171-1183.
137. Holtzman MJ, Morton JD, Shornick LP et al. Immunity, inflammation and remodeling in the airway epithelial barrier: epithelial-viral-allergic paradigm. *Physiol Rev* 2002; 82: 19-46.
138. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 73-80.
139. Dunlop G, Scadding GK, Lund VJ: The effect of endoscopic sinus surgery on asthma: Management of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, and asthma. *Am J Rhinol* 1999; 13: 261-265.
140. Senior BA, Kennedy DW, Tanabodee J et al: Long-term impact of functional endoscopic sinus surgery on asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121:66-68
141. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: Is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(5): 877-882.

142. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R et al. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clinical and Experimental Allergy* 2007; 38:260-275.
143. Baroody FM, Gungor A, deTineo M et al. Comparison of the response to histamine challenge of the nose and the maxillary sinus: effect of loratidine. *J Appl Physiol* 1999; 87: 1038-1047.
144. Baroody F, Saengpanich S, deTineo M et al. Nasal allergen challenge Leads to bilateral maxillary sinus eosinophil influx. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 84-86.
145. Keith PK, Conway M, Evans S et al. Nasal polyps: effects of seasonal allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 567-574.
146. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G et al. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 607-614.
147. Feazel LM, Robertson CE, Ramakrishnan VR, Frank DN. Microbiome complexity and *Staphylococcus aureus* in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2012; 122(2):467-472.
148. Nicolas Y, Busaba, Noah S, Siegel, Salah D, Salman. Microbiology of chronic ethmoid sinusitis: Is this a bacterial disease? *Am J Rhinol*. 2004; 25(6):379-384.
149. Larson DA, Han JK. Microbiology of sinusitis: does allergy or endoscopic sinus surgery affect the microbiologic flora? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 19(3): 199-203.
150. Qiao F, Xie Y, Yin WJ et al. Nasal colonization by opportunistic pathogens among health care workers: a survey. *Chin J Nosocomiol*. 2008; 18: 1371-1373.
151. Talbot GH, Kennedy DW, Scheld WM, Granito K. Rigid nasal endoscopy versus sinus puncture and aspiration for microbiologic documentation of acute bacterial maxillary sinusitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1668-1675.
152. Araujo E, Palombini BC, Cantarelli V et al. Microbiology of middle meatus in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003; 17: 9-15.
153. Gold SM, Tami TA. Role of middle Meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1997; 107: 1586-1589.
154. Śliwińska-Kowalska M, Michalska M, Szczerba I i wsp. Bakteriologia infekcyjnych zaostrzeń przewlekłych zapaleń zatok przynosowych. Porównanie różnych metod pobrania materiału do badań bakteriologicznych. *Alergia Astma Immunologia* 2000; 5(1): 57-63.
155. Stephenson MF, Mfuna, Dowd SE et al. Molecular characterization of the polymicrobial flora in chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 39(2): 182-187.

156. Gordts F, Abu Nasser I, Clement PA et al. Bacteriology of the middle matus in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 48: 163-167.
157. Gordts F, Halewyck S, Pierard D et al. Microbiology of the middle meatus a comparison between normal adults and children. *J Laryngol Otol* 2000; 114: 184-188.
158. Klossek JM, Dubreuil L, Richet H et al. Bacteriology of the adult middle meatus. *J Laryngol Otol* 1996; 110: 847-849.
159. LittmanDR, Pamer EG. Role of the commensal micro biota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host Microbe*. 2011; 10(4):311-323.
160. Belkaid Y, Tarbell K. Regulatory T cells in the control of host–microorganism Interactions. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27: 551-589.
161. Psaltis AJ, Weitzel EK, Ha KR, Wormald PJ. The effect of bacterial biofilms on postsinus surgical outcomes. *Am J Rhinol*. 2008; 22(1):1-6.
162. Foreman A, Psaltis AJ, Tan LW, Wormald PJ. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2009; 23(6): 556-561.
163. Sachse F, Becker K, von Eiff C et al. Staphylococcus aureus invades the epithelium in nasal polyposis and indu ces IL-6 in nasal epithelial cells in vitro. *Allergy*. 2010; 65: 1430-1437.
164. Zuckerman JD, Lee WY, DelGaudio JM et al. Pathophysiology of nasal polyposis: the role of desmosom al junctions. *Am J Rhinol* 2008; 22: 589-597.
165. Yeh TH, Lee SY, Hsu WC. Expression of SPLUNC1 protein in nasal polyp epithelial cell in air-ligiud interface culture treated with IL-13. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24: 17-20.
166. Richer SL, Truong-Tran AQ, Conley DB et al. Epithelial genes in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Am J Rhinol* 2008; 22: 228-234.
167. Moffatt MF. SPINK5: a gene for atopic dermatitis and astma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 325-327.
168. Richer SL, Truong-Tran AQ, Conley DB et al. Epithelial genes in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *A J Rhinol* 2008; 22: 228-234.
169. Hansen SK, Rau MH, Johansen HK et al. Evolution and diversification of *Pseudomonas aeruginosa* in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implication for chronic lung infection. *The ISME J*. 2012; 6(1): 31-45.
170. Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994; 111(5): 580-588.

171. Ryan MW. Allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011; 44(3): 697-710.
172. Orlandi RR, Marple BF. The role of fungi in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010; 43(3): 531-537.
173. Orlandi RR, Marple BF. Fungus and chronic rhinosinusitis: weighing the evidence. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 143(5): 611-613.
174. Hutcheson PS, Schubert MS, Slavin RG. Distinctions between allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2010; 24(6): 405-408.
175. Ebbens FA, Georgalas C, Luiten S et al. The effect of topical amphotericin B on inflammatory markers in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter randomized controlled study. *Laryngoscope.* 2009; 119(2): 401-408.
176. Isaacs S, Fakhri S, Loung A, Citardi MJ. A meta-analysis of topical amphotericin B for the treatment of chronic rhinosinusitis. *International forum of allergy&rhinology.* 2011; 1(4): 250-254.
177. Tan BK, Zirkle W, Chandra RK et al. Atopic profile of patients failing medical therapy for chronic rhinosinusitis. *International forum of allergy&rhinology.* 2011; 1(2): 888-940.
178. Hopkins C, Browne JP, Slack R et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol.* 2006; 31(5): 390-398.
179. Poetker DM, Mendolia-Loffredo S, Smith TL. Outcomes of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis associated with sinonasal polyposis. *Am J Rhinol.* 2007; 21(1): 84-88.
180. Bhattacharyya N. Influence of polyps on outcomes after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2004; 117(10): 1834-1838.
181. Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *Laryngoscope.* 2004; 114(5): 811-813.
182. Bhattacharyya N. Symptom outcomes after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130: 329-333.
183. Seybt MW, McMains KC, Kountakis SE. The prevalence and effect of asthma on adults with chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J.* 2007; 86(7):409-411.
184. Lee JY, Lee SW, Lee JD. Comparison of the surgical outcome between primary and revision endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Am J Otolaryngol.* 2008; 29(6): 379-384.

185. Awad OG, Lee JH, Fasano MB, Graham SM. Sinonasal outcomes after endoscopic sinus surgery in asthmatic patients with nasal polyps: a difference between aspirin-tolerant and aspirin-induced asthma?. *Laryngoscope*. 2008; 118(7): 1282-1286.
186. Awad OG, Fasano MB, Lee JH, Graham SM. Asthma outcomes after endoscopic sinus surgery in aspirin-tolerant versus aspirin-induced asthmatic patients. *Am J Rhinol*. 2008; 22(2): 197-203.

11. Spis rycin

Ryc. 1. Częstość występowania alergii, astmy oskrzelowej i NNLP u chorych z PZZP i polipami oraz PZZP bez polipów.	35
Ryc. 2. Przedoperacyjna ocena zaawansowania PZZP dokonana na podstawie badania TK zatok przynosowych przedstawiona w postaci częstości występowania trzech zakresów wartości punktowych w skali L-M dla grupy chorych z PZZP i polipami oraz PZZP bez polipów.	36
Ryc. 3. Subiektywna ocena nasilenia dolegliwości wyrażona średnią wartością punktową wg skali LS przed operacją, po 3 i 6 miesiącach po operacji dla wszystkich chorych (n=101) z PZZP.	40
Ryc. 4. Obiektywna ocena stanu miejscowego wyrażona średnią wartością punktową w skali Endo przed operacją, po 3 i 6 miesiącach po operacji dla wszystkich chorych (n=101) z PZZP.	41
Ryc. 5. Porównanie wyników subiektywnej oceny nasilenia dolegliwości i obiektywnej oceny stanu miejscowego wyrażonych średnią wartością punktową w skali LS i Endo przed zabiegiem oraz po 3 i 6 miesiącach po operacji dla wszystkich chorych (n=101) z PZZP.	42
Ryc. 6. Zmiana subiektywnej oceny dolegliwości wyrażona średnią wartością punktową w skali LS przed operacją, po 3 i po 6 miesiącach po operacji u pacjentów z PZZP i polipami oraz PZZP bez polipów.....	44
Ryc. 7. Zmiana obiektywnej oceny stanu miejscowego wyrażonej średnią wartością punktową wg skali Endo, przed operacją, po 3 i 6 miesiącach po operacji u pacjentów z PZZP i polipami oraz bez polipów.	46

12. Spis tabel

Tab. I. Liczba badanych, struktura wiekowa, płeć, średni czas trwania objawów PZZP do momentu podjęcia leczenia operacyjnego.....	33
Tab. II. Wyniki badań bakteriologicznych chorych z PZZP (n=101).....	37
Tab. III. Częstość występowania patogenów bakteryjnych u chorych z PZZP i polipami oraz bez polipów.....	38
Tab. IV. Wyniki badań mikrobiologicznych chorych z PZZP i polipami nosa (n=51).....	38
Tab. V. Wyniki badań mikrobiologicznych chorych z PZZP bez polipów nosa (n=50).....	39
Tab. VI. Subiektywna ocena nasilenia dolegliwości wyrażona średnią wartością punktową wg skali LS przed operacją oraz po 3 i 6 miesiącach po operacji dla wszystkich chorych (n=101) z PZZP.	40
Tab. VII. Obiektywna ocena stanu miejscowego uzyskana wyrażona średnią wartością punktową w skali Endo przed operacją oraz po 3 i 6 miesiącach po operacji dla wszystkich chorych (n=101) z PZZP	41
Tab. VIII. Subiektywna ocena nasilenia dolegliwości i obiektywna ocena stanu miejscowego wyrażona średnią wartością punktową wg skali LS i Endo uzyskana przed operacją, po 3 i 6 miesiącach po operacji u chorych z PZZP i polipami oraz bez polipów (SD-odchylenie standardowe).	43
Tab. IX. Subiektywna ocena nasilenia dolegliwości i obiektywna ocena stanu miejscowego wyrażona średnią wartością punktową wg skali LS i Endo uzyskana przed operacją, po 3 i 6 miesiącach po operacji u chorych z PZZP i polipami oraz bez polipów u których stwierdzono obecność patogenych szczepów bakteryjnych (SD-odchylenie standardowe).	48

13. Wykaz skrótów

AERD	(Aspirin Exacerbated Respiratory Disease) – choroba dróg oddechowych zaostrzająca się pod wpływem aspiryny
AGZZP	Alergiczne grzybicze zapalenie zatok przynosowych
AIA	(Aspirin-Intolerant Astma) – astma indukowana aspiryną
COX-1	Cyklooxygenaza typu pierwszego
Cys-Lt	Leukotrien cysteinyłowy
DSG2	Proteina desmosomalna druga
DSG3	Proteina desmosomalna trzecia
ENDO0	Skala obiektywnej oceny jam nosa i zatok przynosowych (endoskopowa) wg Fokkensa i wsp.
ENDO3	Skala obiektywnej oceny jam nosa i zatok przynosowych (endoskopowa) po 3 miesiącach po operacji
ENDO6	Skala obiektywnej oceny jam nosa i zatok przynosowych (endoskopowa) po 6 miesiącach po operacji
EPOS 2005	Europejskie wytyczne dotyczące zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa z 2005 r. (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EP5OS)
EPOS 2007	Europejskie wytyczne dotyczące zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa z 2007 r. (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EP7OS)
EPOS 2012	Europejskie wytyczne dotyczące zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa z 2012 r. (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EP12OS)

ECP	(Eosinophil Cationic Protein) – eozynofilowe białko kationowe
ESS	(Endoscopic Sinus Surgery) – endoskopowa operacja zatok przynosowych
FEES	(Functional Endoscopic Sinus Surgery) – funkcjonalna endoskopowa operacja zatok przynosowych
GER	(Gastro-Esophagical Refluks) – refluks żołądkowo-przełykowy
HIV	(Human Immunodeficiency Virus) – ludzki wirus niedoboru odporności
HLA	(Human Leukocyte Antigens) – antygeny ludzkich leukocytów
IL1	Interleukina pierwsza
IL5	Interleukina piąta
IL6	Interleukina szósta
IL8	Interleukina ósma
IL 13	Interleukina trzynasta
IgE	Immunoglobulina (przeciwciało) klasy E
L-M	Skala Lund i Mackaya
LS	Skala subiektywnej oceny nasilenia dolegliwości (Likert Scale)
LS0	Skala subiektywnej oceny nasilenia dolegliwości przed operacją
LS3	Skala subiektywnej oceny nasilenia dolegliwości po 3 miesiącach po operacji
LS6	Skala oceny objawów subiektywnych po 6 miesiącach po operacji
NARES	(Nonallergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome) – niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią
NNLP	Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne
NOZZP	Nawracające ostre zapalenie zatok przynosowych

OD	Objawy dodatkowe zapalenia zatok przynosowych (ból głowy, gorączka, cuchnięcie z ust, zmęczenie, ból zębów, kaszel, ból ucha)
OG	Objawy główne zapalenia zatok przynosowych (ból/rozpieranie twarzy, upośledzenie drożności, katar zanosowy, zaburzenia węchu, wydzielina śluzoworopna, gorączka)
OPZZP	Oporne na leczenie przewlekłe zapalenie zatok przynosowych
OZZP	Ostre zapalenie zatok przynosowych
PoZZP	Podostre zapalenie zatok przynosowych
PZZP	Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych
SD	Odchylenie standardowe
SPINK5	(Serine Protease Inhibitor Kazal Type 5) – antyproteaza typu piątego
SPLUNC1	(Short Palate, Lung And Nasal Epithelium Clone 1) – proteina błony śluzowej podniebienia, płuc, jamy nosowej typu pierwszego
TCRB	(T-Cell Receptor Beta Locus) – lokus beta receptora limfocyta T
TK	Tomografia komputerowa
TGF-1	(Transforming Growth Factor-Alfa) – transformujący czynnik wzrostu alfa
ZZP	Zapalenie zatok przynosowych
ZPZZP	Zaostrzone przewlekłe zapalenie zatok przynosowych

14. Aneksy

Aneks 1.

Ankieta:

Data badania:.....

Nazwisko:.....

Pesel:.....

Wiek:.....

Płeć:.....

Telefon:.....

Wywiad lekarski:

1. Czas trwania objawów: przedziały czasowe

0-1 lat, 2-3 lat, 4-5 lat, powyżej 5 lat

2. Astma oskrzelowa.....

3. Alergia.....

4. NNLN.....

5. Przebyte zabiegi laryngologiczne i neurochirurgiczne.....

6. Przebyte urazy twarzoczaszki.....

7. Choroby nowotworowe.....

8. Refluks żołądkowo-przełykowy

9. Inne choroby współistniejące.....

Aneks 2.

Zaawansowanie PZZP w obrazie TK zatok przynosowych wg skali L-M

(wg Lund i Mackaya)

Ocena punktowa:

Zatoki: 0 – brak zmian zapalnych, 1 – częściowe zacienienie, 2 – całkowite zacienienie

Kompleks ujściowo-przewodowy: 0 – drożny, 2 – niedrożny

Zatoki	Strona prawa	Strona lewa
Szczękowa	0-2 pkt	0-2 pkt
Sitowe przednie	0-2 pkt	0-2 pkt
Sitowe tylne	0-2 pkt	0-2 pkt
Klinowa	0-2 pkt	0-2 pkt
Czołowa	0-2 pkt	0-2 pkt
Kompleks ujściowo-przewodowy	0 lub 2 pkt	0 lub 2 pkt
Suma	Max. 12 pkt	Max.12 pkt

Aneks 3.

Ankieta subiektywnej oceny nasilenia dolegliwości z zastosowanie skali LS (wg Likert)

Objawy kliniczne PZZP	0 pkt	1 pkt	2 pkt	3 pkt	4 pkt	5 pkt	6 pkt
1. Ból twarzy							
2. Błokada nosa							
3. Wydzielina z nosa/katar zanosowy							
4. Zaburzenia węchu							
5. Ból głowy							
6. Ból/pełność w uchu							
7. Kaszel							
8. Nieprzyjemny zapach z ust							
9. Ból zębów							
10. Gorączka							
11. Zmęczenie							

Nasilenie objawów: 0 – brak objawu, 6 – objaw najbardziej nasilony

Oceniano: przed zabiegiem, 3 miesiące po zabiegu, 6 miesięcy po zabiegu

Aneks 4.

Obiektywna ocena endoskopowa jam nosa i zatok przynosowych
z zastosowaniem skali endoskopowej Endo (wg Fokkensa i wsp.)

Zmiany obserwowane w obrębie jam nosa	0 pkt	1 pkt	2 pkt
Polipy	Brak	Ograniczone do przewodu środkowego	Poza przewodem środkowym
Wydzielina	Brak	Śluzowa/wodnista	Ropna, gęsta
Obrzęk błony śluzowej	Brak	Występuje	
Zrosty	Brak	Występują	
Strupy	Brak	Występują	

Aneks 5.

Klasyfikacja stopnia skrzywienia przegrody nosa względem małżowiny nosowej środkowej
(wg Levine i Maya)

Stopień I. Widoczna boczna i przyśrodkowa powierzchnia małżowiny nosowej środkowej

Stopień II. Bocznie przemieszczona przegroda nosa częściowo przysłania przedni przyczep
małżowiny nosowej środkowej

Stopień III. Przegroda nosa całkowicie przysłania przedni przyczep małżowiny nosowej
środkowej

Stopień IV. Przegroda nosa przemieszczona w stronę bocznej ściany jamy nosa całkowicie
przysłania przedni przyczep małżowiny nosowej środkowej.

Aneks 6.

Wynik hodowli uzyskanych z wymazu i aspiratu z jam nosa i zatok szczękowych

Wynik wymazu	Wynik aspiratu
Strona lewa:	Strona lewa:
Strona prawa:	Strona prawa:

Aneks 7.

Wyniki badania histopatologicznego błony śluzowej zatok przynosowych potwierdzający rozpoznanie PZZP

PZZP	Inne rozpoznanie