

magazyn OTORYNO- LARYNGOLOGICZNY

KWARTALNIK ● PAŹDZIERNIK – GRUDZIEŃ 2012 ● TOM XI ● ZESZYT 4

syllabus rynologiczny – dodatek

No **44**

● **PATOGENEZA POLIPÓW NOSA**

dr hab. med. Beata Rostkowska-Nadolska



W NUMERZE

TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE
Stowarzyszenie Rynologia Polska
Jubileusz Dziesięciolecia.....84
dr n. farm. Sławomir Białek

PATOGENEZA POLIPÓW NOSA89
dr hab. med. Beata Rostkowska-Nadolska

syllabus ryнологiczny – dodatek

Komitet redakcyjny:

redaktor naczelny – prof. dr hab. med. Antoni Krzeski
sekretarz redakcji – dr med. Marcin Straburzyński
redaktor – mgr Dorota Polewicz

Patronat naukowy:

Klinika Otolaryngologii Oddziału Stomatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Rada naukowa:

przewodniczący:

– prof. dr hab. med. Antoni Krzeski

członkowie:

– prof. dr hab. med. Wojciech Golusiński
– prof. dr hab. med. Elżbieta Hassmann-Poznańska
– prof. dr hab. med. Maciej Misiólek
– prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz
– prof. dr hab. med. Jacek Składzień
– prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska

Opracowanie graficzne: M-art, Jolanta Merc

© Wydawca: RYNOLOGIA POLSKA ul. Hoża 37 lok. 5, 00-681 Warszawa
STOWARZYSZENIE

Adres korespondencyjny: Magazyn Otorynologiczny

02-218 Warszawa 124, skr. poczt. 60

Wszelkie prawa zastrzeżone. Kopiowanie w części lub w całości bez uzyskania zezwolenia wydawcy jest zabronione. Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam, ogłoszeń i materiałów sponsorowanych zamieszczonych w Magazynie Otorynologicznym. Magazyn Otorynologiczny przeznaczony jest wyłącznie dla lekarzy, którzy posiadają uprawnienia do wystawiania recept.

Magazyn Otorynologiczny
– punktacja: KBN 3 pkt, Index Copernicus 2,10 pkt.

Drodzy Czytelnicy,

po raz kolejny szykujemy się do nadchodzących Świąt Bożego Narodzenia oraz rozpoczęcia Nowego Roku.

Jest to dla mnie, jak i zapewne dla wielu z Państwa, czas zadumy, podsumowań, refleksji. Przecież od poprzednich Świąt starałem się podejmować słuszne decyzje i robić same dobre rzeczy. Czy wszystko się udało – pewnie nie. Jeśli kogoś uraziłem, komuś sprawiłem przykrość, a zrobiłem to nieświadomie – mówię przepraszam. Tych, których zawiodłem, rozczarowałem, również przepraszam. A tym od których doznałem dobra – dziękuję.

I od Nowego Roku postanawiam ponownie czynić samo dobro. A wszystkim Państwu, którym mam za swoich przyjaciół, składam serdeczne życzenia zdrowych, spokojnych Świąt oraz wszelkiej pomyślności w nadchodzącym Nowym Roku 2013.

Antoni Krzeski

prof. Antoni Krzeski

Jezus malusieńki

Jezus malusieńki
leży wśród stajenki.
Płacze z zimna, nie dała Mu
Matula sukienki.
Bo uboga była.
Rąbek z głowy zdjęta,
w który dziecię owinąwszy
siankiem Je okryła.
Nie ma kolebeczki
ani poduszeczki.
We żłobie Mu położyła
siana pod główeczkę.



Warszawa, grudzień 2012 r.

TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE

RYNOLOGIA POLSKA STOWARZYSZENIE Jubileusz Dziesięciolecia

Choroby nosa i zatok przynosowych są jednymi z istotniejszych zagadnień klinicznych i naukowych w otorynolaryngologii. Należy przyjąć, że rozwój tego działu laryngologii w Polsce rozpoczął się w pierwszych latach po II wojnie światowej. Głównie dzięki licznym kontaktom i wizytom w Stanach Zjednoczonych prof. Antoniego Dobrzańskiego, kierownika Kliniki Otolaryngologii Akademii Medycznej w Warszawie w latach 1942-1952, wprowadzono do praktyki klinicznej w Polsce wiele nowoczesnych na owe czasy metod diagnostycznych i leczniczych z zakresu rynologii. W kolejnych latach rozwój rynologii był możliwy dzięki pracy całego zespołu warszawskiej Kliniki Otolaryngologii, zwłaszcza w okresie kierowania kliniką przez profesorów Zbigniew Bochenka i Grzegorza Janczewskiego.

Przełomowym momentem dla rozwoju rynologii w Polsce było powołanie 16 listopada 1996 r. Sekcji Rynologicznej PTORL-ChGiS. Decyzją nowo wybranego Zarządu Sekcji dr hab. med. Antonii Krzeski został upoważniony do nawiązania kontaktów z międzynarodowymi organizacjami rynologicznymi. Dzięki niezwyklej aktywności dr. A. Krzeskiego w czerwcu 2000 r. Polska stała się członkiem The European Rhinologic Society (ERS) podczas XVIII kongresu tego towarzystwa, który miał miejsce w Barcelonie. W tym samym roku, podczas kongresu The International Rhinologic Society „The Nose 2000 – and Beyond” w Waszyngtonie, Polska została przyjęta w poczet członków tej organizacji.

Prof. Antoni Krzeski jako delegat Komitetu Wykonawczego The European Rhinologic Society na Polskę został zobowiązany do powołania krajowej organizacji rynologicznej, gdyż ówczesny statut ERS zalecał wybór delegatów z poszczególnych krajów z grona członków krajowych towarzystw rynologicznych. Zgodnie z tym wymogiem zostało powołanie do życia Stowarzy-

szenia na Rzecz Rozwoju Rynologii w Polsce (skrótowa nazwa – Stowarzyszenie „Rynologia Polska”).

Zebranie założycielskie Stowarzyszenia, na którym uchwalono jego statut, wybrano Komitet Założycielski, a także pierwszy Zarząd Stowarzyszenia i Komisję Rewizyjną, odbyło się 15 kwietnia 2002 r. Do Komitetu Założycielskiego zostali wybrani dr Agnieszka Strzembosz i prof. Antoni Krzeski. W skład Zarządu Stowarzyszenia weszli prof. Antoni Krzeski – prezes oraz dr Iwona Jakubczyk i dr Sławomir Białek – członkowie, natomiast pierwsza Komisja Rewizyjna została utworzona przez prof. Grzegorza Janczewskiego – przewodniczącego i dr Agnieszkę Strzembosz i prof. Edwarda Zawiszę – członków. Zebraniu założycielskiemu przewodniczył dr Norbert Górski, funkcję sekretarza zebrania pełniła dr Agnieszka Strzembosz. Komitet Założycielski 29 kwietnia 2002 r. złożył wniosek o rejestrację Stowarzyszenia w Krajowym Rejestrze Sądowym dla m.st. Warszawy i 30 lipca 2002 r. postanowieniem sądu Stowarzyszenie zostało wpisane do Krajowego Rejestru Sądowego pod numerem 0000125143. Na zebraniu założycielskim podjęto decyzję o wyborze formuły stowarzyszenia zamiast towarzystwa naukowego, albowiem taka organizacja ma zdecydowanie większą możliwość pozyskiwania środków finansowych, które można przeznaczyć na rozwój dziedziny, którą reprezentuje.

Stowarzyszenie „Rynologia Polska” jest organizacją otwartą dla wszystkich, którzy pragną przyczynić się do rozwoju rynologii w Polsce. Głównym celem statutowym Stowarzyszenia jest upowszechnianie wiedzy o chorobach nosa i zatok przynosowych, jak i współczesnych metodach ich leczenia i profilaktyki w środowisku polskich laryngologów oraz w społeczeństwie. Jednakże według zapisów w statucie Stowarzyszenie jest upoważnione do promowania również wiedzy z zakresu otolaryngologii.

Swoją działalność Stowarzyszenie zainaugurowało organizacją międzynarodowej konferencji pt. „Postępy w rynologii”. Odbyła się ona w czerwcu 2003 roku pod auspicjami The European Rhinologic Society oraz The European Academy of Facial Plastic Surgery, a współorganizatorami były: Klinika Otolaryngologii Akademii Medycznej

w Warszawie oraz Sekcja Rynologii PTORL-ChGiS. Z perspektywy czasu można stwierdzić, że było to w pierwszym dziesięcioleciu obecnego wieku najpoważniejsze wydarzenie naukowo-szkoleniowe w Polsce poświęcone rozpoznawaniu i leczeniu chorób jam nosa i zatok przynosowych. W tej trzydniowej konferencji uczestniczyło ponad 400 lekarzy laryngologów z całej Polski, a w gronie 24 wykładowców znaleźli się prawie wszyscy najwybitniejsi rynolodzy ze świata i z Polski.

Stowarzyszenie realizuje swoje cele statutowe przede wszystkim przez organizację corocznych konferencji pod nazwą Krajowe Forum Rynologiczne, które tradycyjnie odbywają się na początku grudnia każdego roku. Tegoroczne Forum będzie dziewiątym z kolei. Zawsze bardzo aktualny i interdyscyplinarny program naukowy, a także uczestnictwo w charakterze wykładowców wielu światowej sławy ekspertów z zakresu rynologii sprawia, że kolejne edycje Forum Rynologicznego cieszyły się i cieszą ogromnym zainteresowaniem w środowisku laryngologów. Średnia liczba uczestników wszystkich konferencji oscyluje w granicach 450–500 osób. Największą liczbę uczestników – ponad 700 osób – odnotowano w 2008 r.

Stowarzyszenie jako organizator Forów Rynologicznych dokłada starań, aby równolegle do obrad plenarnych toczyły się satelitarne specjalistyczne spotkania szkoleniowe dla węższego kręgu zainteresowanych. Są to na przykład seminaria, warsztaty, sympozja i kursy. Łącznie zorganizowano 11 takich satelitarnych spotkań, a prowadzone były z reguły przez zaproszonych zagranicznych ekspertów z zakresu omawianych zagadnień.

W 2007 r. Stowarzyszenie było współorganizatorem czterech konferencji z cyklu *Vademecum Lekarza Rodzinnego* na temat „Zapalenia górnych dróg oddechowych”, które były skierowane przede wszystkim do lekarzy rodzinnych i odbyły się w Warszawie, Gdańsku, Krakowie i Katowicach.

Istotnym elementem działalności Stowarzyszenia jest pomaganie młodym lekarzom w zdobywaniu wiedzy z zakresu rynologii oraz promowanie ich dorobku naukowego na forum międzynarodowym. W tym celu na pierwszym Walnym Zgromadzeniu Członków Stowarzyszenia podjęto uchwały:

- o przyznawaniu młodym lekarzom nagród naukowych za najlepsze prace opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych, za publikacje książkowe, prace magisterskie, doktorskie i habilitacyjne o tematyce szczególnie ważnej dla rynologii,

- o dofinansowywaniu najlepszych projektów badawczym o tematyce szczególnie ważnej dla rozwoju rynologii,
- o dofinansowywaniu wyjazdów na kongresy krajowe i zagraniczne, stypendia, kursy szkoleniowe o tematyce związanej z rynologią.

Nadzór nad prawidłowym przyznawaniem nagród i dofinansowań Zarząd Stowarzyszenia powierzył Komitetowi Naukowemu w składzie: profesorowie Dariusz Jurkiewicz, Jacek Składzień i Wojciech Golusiński (kadencja 2002–2008) i aktualnie Dariusz Jurkiewicz, Wojciech Golusiński i Maciej Misiótek.

W 2005 r. Nagrodę Naukową Stowarzyszenia Zarząd przyznał dr Iwonie Gromek za pracę doktorską pt. „Rynologiczne aspekty astmy aspirynowej”. Każdego roku Stowarzyszenie dofinansowuje kilka wniosków dotyczących uczestnictwa w zagranicznych konferencjach/kursach rynologicznych. Nigdy nie pokrywamy pełnej opłaty, zazwyczaj jest to koszt opłaty wpisowej, zawsze stawiamy pytanie, co kandydat uczynił dla Stowarzyszenia, i egzekwujemy otrzymanie pisemnego sprawozdania, które drukowane jest w biuletynie Stowarzyszenia.

Syllabus Rynologiczny jest biuletynem informacyjnym Stowarzyszenia, który ukazuje się raz na kwartał jako dodatek do *Magazynu Otorynolaryngologicznego*. Zamieszczane są w nim w miarę potrzeby bieżące informacje, ale przede wszystkim publikowane są sprawozdania z zagranicznych konferencji rynologicznych, w których uczestniczyli koledzy sponsorowani przez Stowarzyszenie.

Patrząc na niezwykle wysoką liczbę krajowych i zagranicznych wykładowców, uczestniczących w Forum Rynologicznym i w towarzyszących satelitarnych spotkaniach naukowo-szkoleniowych, należy stwierdzić, że działalność Stowarzyszenia jest odbierana z wielkim zrozumieniem i szacunkiem w środowiskach rynologicznych w kraju i za granicą. W podziękowaniu za życzliwość, poświęcony czas i chęć podzielnia się wiedzą, tym samym za zasługi dla rozwoju polskiej rynologii, Stowarzyszenie w minionym dziesięcioleciu przyznało 62 wybitnym wykładowcom zarówno z kraju (20 osób), jak i z zagranicy (42 osoby) tytuł „Przyjaciela Polskiej Rynologii” – *Amicus Rhinologiae Polonicae*. Ponadto godność tę przyznano czterem instytucjom wspierającym działalność Stowarzyszenia oraz ośmiu osobom, które mimo że nie są lekarzami, przez swoją działalność przyczynili się do propagowania jego idei. Wykaz nazwisk osób, którym przyznano tytuł *Amicus Rhinologiae Polonicae*, przedstawiono w załączniku.

Ponadto Stowarzyszenie pragnąc uhonoro-
wać wybitnych naukowców, którzy przyczynili
się do rozwoju rynologii w szerokim znaczeniu
tego pojęcia, zarówno w Polsce, jak i na świecie,
przyznało godność członka honorowego *Artifex
Rhinologiae Polonicae* siedmiu osobom. Są to:
prof. Grzegorz Janczewski, prof. Benoît Lengelé,
prof. Valerie Lund, prof. Eugene B. Kern, dr John
F. Pallanch, prof. Heinz Stammberger i prof.
Maria Siemionow. Wszyscy wymienieni byli wy-
kładowcami kolejnych konferencji rynologicz-
nych, organizowanych przez Stowarzyszenie,
i przedstawili wykłady, w których zaprezentowali
swoje osiągnięcia.

Stowarzyszenie udzieliło rekomendacji sze-
ściu podręcznikom z zakresu rynologii oraz dofi-
nansowało ich opublikowanie. Były to: *Podstawy
chirurgii nosa* (red. A. Krzeski), *Wykłady z chi-
rurgii nosa* (red. A. Krzeski), *Diagnostyka ryno-
logiczna* (red. A. Krzeski), *Zapalenia zatok przy-
nosowych* (red. A. Krzeski) i *Chirurgia zatok
przynosowych – dostępy zewnątrznosowe* (red.
A. Krzeski) oraz jeden podręcznik autorstwa dr
Iwony Gromek i prof. Antoniego Krzeskiego pt.
Rynologiczne aspekty astmy aspirynowej. Warto
poinformować, że wszystkie te podręczniki zostały
wykupione w pierwszym roku od ich wydania
i mamy nadzieję, że były i są przydatne kolejnym
pokoleniom kształcących się laryngologów.

Aktualnie Stowarzyszenie liczy 59 człon-
ków, w większości młodych, zainteresowanych
rozwojem swojej wiedzy rynologicznej i w miarę
swoich możliwości aktywnych na rzecz Stowa-
rzyszenia. Tym samym perspektywy dalszej
działalności statutowej Stowarzyszenia wydają
się pomyślne.

Wszystkim Kolegom, którzy przyczynili się
do rozwoju Stowarzyszenia w minionym dziesię-
cioleciu, w imieniu Zarządu i Komisji Rewizyjnej
serdecznie dziękuję.

dr n. farm. Sławomir Białek
przewodniczący Komisji Rewizyjnej
Stowarzyszenia „Rynologia Polska”

Warszawa, wrzesień 2012

AMICUS RHINOLOGIAE POLONICAE

Laureaci minionego dziesięciolecia

prof. Peter A. ADAMSON (Kanada)
prof. Cuneyt M. ALPER (USA)
dr Bernard ARNOUX (Francja)
prof. Claus BACHERT (Belgia)
dr Timothy BEALE (W. Brytania)
prof. Manuel BERNAL-SPREKELSEN (Hiszpania)
prof. Ewa BERNATOWSKA (Polska)
prof. Stanisław BETLEJEWSKI (Polska)
prof. Stanisław BIEŃ (Polska)
prof. Paul van CAUWENBERGE (Belgia)
prof. Mieczysław CHMIELIK (Polska)
prof. Peter A.R. CLEMENT (Belgia)
dr Monika CZAPSKA (Polska)
dr Berrylin J. FERGUSON (USA)
dr Oren FRIEDMAN (USA)
dr Holger G. GASSNER (Niemcy)
prof. Philippe GEVAERT (Belgia)
prof. Wojciech GOLUSIŃSKI (Polska)
dr Iwona GROMEK (Polska)
prof. Elżbieta HASSMANN-POZNAŃSKA (Polska)
prof. Peter HWANG (USA)
prof. Stacey ISHMAN (USA)
prof. Dariusz JURKIEWICZ (Polska)
pani Małgorzata KOZŁOWSKA (Polska)
pani Zofia KUCÓWNA (Polska)
prof. Marek KULUS (Polska)
prof. Jerzy KRUSZEWSKI (Polska)
prof. Kurt LEDRACH (Szwajcaria)
dr Meron LEVITATS (USA)
dr Peter J.F.M. LOHUIS (Holandia)
dr Ian MACKAY (W. Brytania)
dr Andrzej MARCINKOWSKI (Polska)
prof. Thomas J. McDONALD (USA)
prof. Leslie MICHAELS (W. Brytania)
dr hab. Wojciech MIKULEWICZ (Polska)
prof. Piero NICOLAI (Włochy)
prof. Andrzej OBREBOWSKI (Polska)
dr Kerry D. OLSEN (USA)
prof. Metin ÖNERCI (Turcja)
prof. Wiktor OSIATYŃSKI (Polska)
dr hab. Ewa OSUCH-WÓJCIKIEWICZ (Polska)
dr John F. PALLANCH (USA)
prof. Pietro PALMA (Włochy)
dr James N. PALMER (USA)

prof. Ruby PAWANKAR (Japonia)
pani Elżbieta PENDERECKA (Polska)
prof. Gerhard RETTINGER (Niemcy)
dr Tadeusz ROHOZIŃSKI (Kanada)
dr Julian ROWE JONES (W. Brytania)
dr Glenis SCADDING (W. Brytania)
dr Daniel SIMMEN (Szwajcaria)
dr hab. Bożena SKOTNICKA (Polska)
prof. Carl SNYDERMAN (USA)
dr Antonio SOUSA VIEIRA (Portugalia)
prof. Czesław STANKIEWICZ (Polska)
prof. Eberhard STENNERT (Niemcy)
prof. Tomasz STRAHL (Polska)
prof. Andrzej SZCZEKLIK (Polska)
dr Zbigniew ŚWIERCZYŃSKI (Polska)
prof. Bożena TARCHALSKA (Polska)
prof. M. Eugene TARDY (USA)
dr Regan THOMAS (USA)
prof. Gilbert J. NOLST TRENITÉ (Holandia)
prof. Jan VOKURKA (Czechy)
dr Hadé VUYK (Holandia)
prof. Regina P. WALKER (USA)
prof. Theresa L. WHITESIDE (USA)
dr Ewa WOYDYŁO-OSIATYŃSKA (Polska)
prof. Edward ZAWISZA (Polska)
prof. Thibaut van ZELE (Belgia)



oraz firmy farmaceutyczne:



i krakowskie wydawnictwo

medycyna **praktyczna**



PATOGENEZA POLIPÓW NOSA

dr hab. med. Beata Rostkowska-Nadolska

PATHOGENESIS OF NASAL POLYPS

According to EAACI polyps are one of the symptoms of chronic rhinosinusitis. The reason why nasal polyps occur has not been explained yet. At present it is thought to be a multifactorial disease, connected to the local inflammatory process, and there are many different etiologic mechanisms involved in progress of this process. The multifactorial, inflammato-bio-electrical theory, where damage of the epithelium plays the main role, is summarising present views on the pathomechanism of nasal polyps. Different aerodynamic conditions under the middle nasal concha, damage of the epithelium caused by irritative agents, bacterias and/or viruses, airborne or food allergens influence, and also sodium ions (Na⁺) absorption disturbances causes the damage of the epithelium which is leading to its malfunction. As a consequence of epithelial and/or structural cells interactions, for example fibroblasts and inflowing cells (mostly eosinophiles and lymphocytes), they become the source of cytokines, chemokines and growth factors. It releases a local inflammatory process of the mucous membrane, with the domination of the eosinophiles. Those processes lead to a change of the sodium and chloride channels integrity on the surface of epithelial cells of the nasal mucous membrane. It causes the entry of water into the cells and intraparenchymal tissue, which leads to oedema and then to nasal polyps. In the paper the role of chemokines, adhesion molecules, growth factors, metalloproteins and nitric oxide in the pathogenesis of the chronic rhinosinusitis with nasal polyps was characterized. Also the role of bacteria, especially *Staphylococcus aureus* superantigen in the forming of nasal polyps was discussed. The influence of metabolic disturbances connected to arachidonic acid on the nasal polyposis was described. The role of the allergy in forming of nasal polyps and the potential role of fungi is also being discussed for many years. The genetic conditioning in the pathogenesis of nasal polyps was emphasized.

Key words:

Nasal polyps, chronic rhinosinusitis, bacterial superantigens, arachidonic acid, allergy, fungi, cytokines, chemokines and growth factors

(Mag. ORL, 2012, 44, XI, 89-105)

Nazwa „polipy” wywodzi się od greckich słów *poly pous*, co oznacza wiele poduszczek. Makroskopowo są to zmiany o delikatnej, przypominającej grona strukturze, o gładkiej powierzchni i różowo- lub perłowoszarym zabarwieniu.

Zgodnie z definicją podaną w 1994 r. za polipy nosa uznaje się uwypuklenie obrzękniętej błony śluzowej do światła przewodów nosowych w kierunku jamy nosa i/lub do światła zatok przynosowych (Position statement 1994). Według EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) polipy nosa współistnieją i są jednym z objawów przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok (PZZP) (EPOS 2005, EPOS 2007, EPOS 2012). Dotychczas jednak nierozstrzygnięte pozostaje pytanie, dlaczego powstają one tylko u ok. 20% pacjentów z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok (Polzehl i in. 2006, Rinia i in. 2007, Settupane 1997).

Polipy występują u wszystkich ras, a ich częstość pojawiania się wzrasta wraz z wiekiem (Collins i in. 2002). Niezwykle rzadko występują poniżej 20. roku życia (Settipane 1997), częściej u mężczyzn niż u kobiet (Johansson i in. 2003, Larsen i Tos 2002). W zależności od źródła w piśmiennictwie i badanego obszaru geograficznego zakres częstości waha się od 0,2 do 42%, najczęściej wynosi ok. 1–4% (w Polsce ok. 400 tys. przypadków). Johansson i współpracownicy po przebadaniu 1900 mieszkańców Skoved w Szwecji stwierdzili występowanie polipów u 2,7% tej populacji, częściej (5%) po 60. roku życia (Johansson i in. 2003). Natomiast badania endoskopowe jamy nosa populacji południowokoreańskiej wykazały obecność polipów jedynie w 0,5% przypadków (Min i in. 1996). Settupane i Chafee (Settipane i Chafee 1977) po przebadaniu 4986 pacjentów w stanie Rhode Island w USA stwierdzili polipy średnio w 4,2%. Z kolei Klossek z zespołem wykazali obecność polipów nosa we Francji w 2,1% (Klossek i in. 2005). Badania endo-

Klinika Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Tomasz Kręcicki
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

skopowe na zwłokach przeprowadzone przez Larsena i Tosa w Danii ujawniły obecność polipów nosa w 26%, jednak w wyniku penetracji sitowia odsetek ten powiększył się do 42% (Larsen i Tos 1996).

Polipy nosowe mogą współistnieć z innymi jednostkami chorobowymi i wtedy ich częstość występowania bardzo wzrasta. W triadzie aspirynowej (astma oskrzelowa, nietolerancja na niesteroidowe leki przeciwzapalne – NLPZ i polipy nosa) ich obecność ocenia się na 36–72%, u pacjentów z astmą nieatopową na 12,5%, z astmą atopową na 5,0%. W badaniach Szczeklika z 2000 r. polipy nosa występowały u 60% pacjentów z astmą i przewlekłym zapaleniem zatok (Szczeklika i in. 2000) W 20–50% polipy współistnieją z mukowiscydozą, a w 85% z alergicznym grzybiczym zapaleniem zatok. Polipy stwierdza się również w ok. 40% zespołów z pierwotnym uszkodzeniem rzęsek (zespoły Kartegenera i Younga) (Settipane 1997). U dzieci częstość występowania polipów jest znacznie mniejsza, ale u dzieci z *cystic fibrosis* polipy występują do 48% (Hedman i Kaprio 1999).

Budowa histopatologiczna

Zrąb polipów zawiera luźną tkankę łączną z wyraźnymi cechami obrzęku oraz nacieki komórek zapalnych (Pawankar 2005). Skład nacieku i jego nasilenie są zmienne i zależą od czasu trwania i aktywności procesu zapalnego. W większości przypadków dominuje naciek eozynofili (Jankowski 1996), rzadziej neutrofilów lub limfocytów (Pawankar 2003). Ponadto wzrasta ilość mastocytów i plazmocytów. Charakterystyczne jest pogrubienie błony podstawnej oraz obecność nieposiadających unerwienia gruczołów surowiczo-śluzowych, które mogą podlegać hiperplazji (Pawankar 2005). Za de-inerwację i dewaskularyzację tkanki polipowatej, a także gromadzenie przesięku, głównie albumin, są odpowiedzialne białka wydzielane przez eozynofile ECP (ang. *eosinophil cationic protein*) i MBP (ang. *major basic protein*). Polipy są pokryte w przeważającej części nabłonkiem walcowatym migawkowym, który znajduje się na ponad 50% powierzchni u 71% polipów. Nabłonek ten, zwłaszcza w częściach przednich, może ulegać metaplastji płaskonabłonkowej (Larsen i Tos 1989). Według Marchanda największej zmianie w porównaniu z prawidłową błoną śluzową ulegają tylko zewnętrzne powierzchnie komórek nabłonka polipa i ich struktury powierzchniowe, natomiast okolice przypodstawne komórek nie odbiegają w sposób istotny od normy (Marchand i in. 1995).

Fakt, że w badaniach histologicznych polipów nosowych nie znaleziono komórek atypowych o cechach dysplazji, może świadczyć o ograniczonym charakterze procesu prowadzącego do zmian morfologicznych komórek.

Klasyfikacja

Istnieją różne klasyfikacje polipów nosa (Kakoi i Hiraide 1987, Kennedy i in. 1985, Mygind i in. 1974, Lund i Mackay 1993, Settipane 1997, Stammberger 1995).

W połowie lat siedemdziesiątych XX wieku został przyjęty podział polipów na eozynofilowe i neutrofilowe (Mygind i in. 1974). Podział ten ma znaczenie w terapii, a także w prognozowaniu nawrotów i obowiązuje do chwili obecnej.

Polipy eozynofilowe charakteryzują się naciekami eozynofilowymi i współistnieją z eozynofilią nosową, która poprzedza rozwój zmian polipowatych. Polipy te najczęściej występują jako polipy pierwotne, ale mogą pojawić się również w przebiegu astmy, w triadzie aspirynowej lub w alergicznym grzybiczym zapaleniu zatok (ang. *allergic fungal sinusitis*, AFS) (Bikfalvi i in. 1997, Schubert 2009).

Polipy neutrofilowe charakteryzują się naciekami granulocytów obojętnochłonnych. W obrazie rynoskopowym towarzyszy im treść ropna. Występują w przewlekłym ropnym zapaleniu zatok, w mukowiscydozie, zespole Kartegenera, zespole Younga (zaburzenia ruchomości rzęsek, zwiększenie lepkości śluzu). Ostatnio niektórzy autorzy wyodrębniają polipy z naciekiem komórek limfocytowych, traktując je jako osobną grupę histologiczną (Dutsch-Wicherek i in. 2006).

Innym przykładem jest podział histologiczny na postać obrzękową (60%), gruczołową (27%) i włóknistą (13%) (Kakoi i Hiraide 1987). W ostrym odczynie zapalnym występuje większy obrzęk, przekrwienie i gruczoły mieszane (śluzowo-surowicze). Mówimy wtedy o polipach obrzękowych. Jeśli natomiast występują przeważnie gruczoły śluzowe i duże torbiele, oznacza to polipy gruczołowe. W przewlekłym procesie zapalnym mamy do czynienia z polipami włókniejacymi.

Podział oparty jedynie na wyniku badania TK zaproponował Kennedy (Kennedy i in. 1985). Zgodnie z tym podziałem stadium I dotyczy jedynie zmian jedno- lub obustronnych w sitowiu. Stadium II obejmuje obustronne zajęcie sitowia i jedną zatokę szczękową lub czołową. Stadium III – obustronne zajęcie sitowia oraz dwie lub więcej zatoki zależne. Stadium IV oznacza rozlaną polipowatość nosową.

Lund i Mackay przedstawili klasyfikację zmian zapalnych nosa i zatok (Lund i Mackay 1993) opartą na punktowej ocenie pięciu elementów: diagnostyki rynologicznej (0–4 pkt), endoskopowej, radiologicznej (0–24 pkt), chirurgicznej (0–1 pkt) oraz ocenie objawów przed- i pooperacyjnych (0–10 pkt). Klasyfikacja ta ma służyć zarówno do oceny rozległości choroby, jak i postępowania terapeutycznego.

Stammberger podał klasyfikację polipów w zależności od wyniku badania klinicznego, endoskopowego i mikroskopowego (Stammberger 1995):

- I grupa – polip antrochoanalny, zwykle pojedynczy, wywodzący się z tylnej ściany zatoki szczękowej, wypełniający światło zatoki. Może przechodzić do środkowego przewodu nosowego i przez nozdrza tylne do nosogardła. W obrazie histologicznym charakterystyczny jest skąpy naciek eozynofilowy i obrzęk torbielowaty. Leczenie chirurgiczne, nawroty rzadkie.
- II grupa – polipy choanalne, czyli izolowane duże polipy, czasami towarzyszą im niewielkie polipy sitowia, wywodzące się z miejsc kontaktu (ang. *contact areas*) w sitowiu przednim lub zachyłku klinowo-sitowym. Zawierają torbiele i gruczoły, rzadko eozynofile. Leczenie z wyboru jest chirurgiczne, zwłaszcza że nawroty są rzadkie.
- III grupa – polipy związane z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok, z naciekiem komórek neutrofilowych i innych, bez dominującego nacieku eozynofilów. Wzrost polipów następuje w rejonie kompleksu ujściowo-przewodowego. Leczenie chirurgiczne i miejscowa antybiotykoterapia.
- IV grupa – rozległe zmiany polipowate związane z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok, z dominującym naciekiem komórek eozynofilowych. Postać ta cechuje się ciężkim przebiegiem klinicznym i dużym odsetkiem nawrotów po leczeniu operacyjnym. Zatoki są zwykle zajęte w stopniu od I do IV wg klasyfikacji Kennedy'ego. Do grupy tej zalicza się polipy związane z astmą i nietolerancją na NLPZ. Leczenie chirurgiczne, miejscowa steroidoterapia i antybiotykoterapia.
- V grupa – polipy nosa związane z określonymi jednostkami chorobowymi, np. alergicznym grzybiczym zapaleniem zatok, mukowiscydozą (Stammberger 1995).

Patomechanizm powstawania

Pomimo dynamicznego rozwoju nauk podstawowych, tj. immunologii, biologii molekularnej i genetyki, przyczyna powstawania polipów nosa nadal nie jest do końca poznana. Obecnie przyjmuje się, że jest to choroba wieloczynnikowa, związana z miejscowym procesem zapalnym, w której rozwoju biorą udział różne mechanizmy etiologiczne.

Według EPOS 2012 do czynników mających wpływ na powstanie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa należą:

Oslabienie funkcji nabłonka rzęskowego.

Transport śluzowo-rzęskowy gra podstawową rolę w oczyszczaniu zatok i pełni funkcję w zapobieganiu stanom zapalnym zatok. Osłabienie funkcji rzęsek występuje u pacjentów z pierwotną dyskinezą rzęsek, z zespołem Kartegenera czy z zespołem Younga. Również w mukowiscydozie niewydolność aparatu śluzowo-rzęskowego w 40% przypadków prowadzi do powstania polipów nosa (Hadfield i in. 2000). U pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok może występować także wtórna dyskineza rzęsek. W tym wypadku zmiany są najczęściej odwracalne, chociaż odbudowa nabłonka może zajmować więcej czasu (Al-Ravi i in. 1998).

Alergia. Od wielu lat dyskutowana jest rola alergii w powstawaniu polipów nosa. Według opublikowanych danych statystycznych polipy nosa występują u 0,5–4,5% pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (Caplin i in. 1971, Settupane i Chaffae 1977, Bunnag i in. 1983), czyli podobnie jak w zdrowej populacji (Kern 1993). Z drugiej strony obecność alergii u pacjentów z polipami nosa była stwierdzona w 10% (Blumstein i Tuft 1957), 54% (Enflish 1985), a nawet w 64% (Drake-Lee 1984). Settupane i Chafee na podstawie analizy 2758 pacjentów z przewlekłym nieżytem nosa stwierdzili występowanie polipów tylko u 1,5% badanych z katarem alergicznym, natomiast u 5% pacjentów z katarem niealergicznym (Settupane i Chafee 1977). Badania wykazujące podobny poziom histaminy w polipach pacjentów atopowych i nieatopowych, a także podobną ilość mastocytów i eozynofilów w polipach pacjentów atopowych i nieatopowych również świadczą o niewielkim wpływie alergii na powstawanie polipów (Drake-Lee i in. 1984). Nie wykazano również zależności występowania alergii od nasilenia objawów u pacjentów w PZZP z polipami nosa, a także nasilenia zmian w badaniu endoskopowym i w badaniu TK (Perić i in. 2012). Być może odpowiedzialne są za to cytokiny przeciwzapalne wytwarzane przez limfocyty T, wyizolowane z tkanek polipów

nosa po stymulacji alergenem wziewnym (Faith i in. 2012). Autorzy sugerują, że limfocyty T są odpowiedzialne za wytwarzanie IL-10 lub stymulację jej wytwarzania przez inne komórki w odpowiedzi na alergen. IL-10, inaczej czynnik hamujący syntezę cytokin (ang. *cytokine synthesis inhibitory factor*, CSIF), to cytokina przeciwzapalna, która hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych, takich jak interferon-gamma, IL-2, IL-3, TNF-alfa czy GM-CSF. Przeciwzapalne działanie IL-10 sprawia, że w terapii zapalenia stosuje się leki pobudzające jej syntezę. Jednakże zarówno niedobór IL-10, jak i jej nadmiar mogą być szkodliwe dla organizmu (Asadullah i in. 2003).

Chociaż atopia może nie być bezpośrednią przyczyną powstawania polipów, to u chorych z tą jednostką wykazano wzmożoną ekspresję receptora FcεRI, wiążącego IgE. Czynnościowym odzwierciedleniem tego zjawiska jest stwierdzenie podwyższonego, zależnego od IgE uwalniania histaminy z mastocytów obecnych w polipach nosa u chorych z atopią. Przewlekła aktywacja mastocytów nawet niewielkimi bodźcami może mieć wpływ na występowanie procesu zapalnego i zwiększoną nawrotowość polipów (Pawankar 2005). Stwierdzono także zależność między poziomem całkowitego i specyficznego IgE a infiltracją eozynofików w polipach nosa. Jednak wyniki te nie korelowały z badaniem skin prick test (Bachert i in. 2001).

Astma. Wykazano częstsze występowanie polipów nosa u pacjentów z astmą (Szczeklik i in. 2000, Bateman i in. 2003, Tos i Larsen 2001). W badaniach Settupane i Chafee średnio 7% pacjentów z astmą miało polipy nosa, w astmie atopowej 5%, a w astmie nieatopowej 13% (Settipane i Chafee 1977).

W badaniach TK twarzoczaszki stwierdzono zmiany polipowate w zatokach przynosowych u pacjentów z umiarkowaną postacią astmy w 88% w porównaniu z grupą kontrolną (Serrano i in. 2005). Wykazano również, że utrata węchu u pacjentów z polipami nosa była dużo bardziej nasiloną w przypadku współistnienia astmy (Alobid i in. 2011).

Nietolerancja aspiryny. U pacjentów z nietolerancją aspiryny w 36–96% występują polipy nosa (Caplin i in. 1971, Settupane 1997, Szczeklik i in. 1975) i w 96% zmiany w TK zatok (Szczeklik i Stevenson 2003). Stwierdzana większa częstość występowania genu HLA1/B8 u pacjentów z astmą, nietolerancją aspiryny i polipami nosa (Moloney i Oliver 1980) nie została potwierdzona w badaniach Klossek i współpracowników, którzy nie znaleźli w badaniach 10 033 pacjentów statystycznie istotnej różnicy między

grupą badaną i grupą kontrolną (Klossek i in. 2005).

Zaburzenia odporności. Objawy wrodzonych zaburzeń odporności ujawniają się we wczesnych okresach życia. Dysfunkcja systemu immunologicznego może pojawić się również w sposób nabyty w późniejszym okresie życia. W obu przypadkach może dochodzić do powstania przewlekłego zapalenia zatok z polipami nosa. W badaniach Chee i zespołu w grupie pacjentów z uporczywym zapaleniem zatok przynosowych stwierdzono niski poziom IgG w 17,9%, IgA w 16,7%, IgM w 5%, pospolicie zmienny niedobór odporności (ang. *common variable immunodeficiency*, CVID) w 10%, a w 6% selektywny niedobór IgA (ang. *selective IgA deficiency*, SIAD) (Chee i in. 2001). Dane te wskazują na konieczność przeprowadzania testów immunologicznych pacjentom z przewlekłym uporczywym zapaleniem zatok przynosowych.

Czynniki genetyczne. Pomimo przypadków rodzinnego występowania polipów nosa, nie stwierdzono genetycznych nieprawidłowości, które wskazywałyby na związek PZZP z polipami nosa. Jednakże czynniki genetyczne mają wpływ na powstawanie polipów w przypadku mukowiscydozy czy też pierwotnej dyskinezy rzęsek (Riordan i in. 1989).

Odmienności anatomiczne bocznej ściany nosa. Do niedawna uważano, że niektóre odmienności anatomiczne, takie jak wadliwa puszka sitowa, skrzywienie przegrody nosa czy nieprawidłowy kształt wyrostka haczykowatego mogą stanowić potencjalne ryzyko wystąpienia PZZP z polipami nosa (Zinreich i in. 1988, Wagenmann i Naclerio 1992). Istnieje jednak wiele opracowań, których autorzy nie znaleźli dodatkowej korelacji między zapaleniem zatok a wariacjami anatomicznymi bocznej ściany nosa (Bolger i in. 1991, Nouraei i in. 2009, Holbrook i in. 2005, Jones 2002). Niestety, brakuje prac dotyczących wpływu poszczególnych zmian anatomicznych na drożność kompleksu ujściowo-przewodowego.

Biofilmy. Wiele chorobotwórczych bakterii kolonizuje powierzchnie polipów nosa, formując biofilmy. Nie są one podstawowym czynnikiem etiologicznym, ale przyczyniają się do nasilenia stanu zapalnego.

Biofilmy bakteryjne to zorganizowana społeczność komórek bakteryjnych, otoczona wytwarzaną polimerową matrix, wykryte w drugiej połowie XX wieku. Mogą one pełnić istotną funkcję w patogenezie PZZP z polipami nosa. Według Zernottiego biofilmy bakteryjne mogą wpływać na uszkodzenie błony śluzowej, powodować napływ komórek zapalnych i w konse-

kwencji zapalenie eozynofilowe, które w 60–90% może doprowadzić do powstania polipów (Zernotti in. 2010). W badaniach Bezzera u 78% pacjentów z PZZP z polipami stwierdzono biofilmy bakteryjne za pomocą skaningowej mikroskopii elektronowej (Bezzera i in. 2011). Mladina wykazał obecność biofilmów na powierzchni polipów nosa i antrochoanalnych. Jednak w dalszych badaniach autor ujawnił biofilmy również na zdrowej błonie śluzowej, stwierdzając, że jest to prawidłowa część składowa aparatu śluzowo-rzęskowego (Mladina i in. 2010). Nie wykazano również korelacji między zaawansowaniem zmian w TK w przebiegu PZZP z polipami nosa a obecnością biofilmów (Chen i in. 2012).

Klinicznie przebieg choroby z obecnością biofilmów na powierzchni polipów nosa jest cięższy, a wyniki pooperacyjne gorsze (Cohen i in. 2009, Sun i in. 2012). Bachert i współpracownicy po zbadaniu 70 pacjentów wykazali, że stan zapalny błony śluzowej polipów nosa, związany z obecnością Th2 cytokin i nasilany przez enterotoksyny *Staphylococcus aureus*, charakteryzuje się wzrostem zapalenia eozynofilowego i powstawaniem przeciwciał IgE (Bachert i in. 2010).

Czynniki środowiskowe. Rola czynników środowiska w powstawaniu polipów nosa nie jest jasna. Rugina z zespołem nie stwierdzili związku powstawania polipów nosa z zanieczyszczeniem środowiska w miejscu zamieszkania i w miejscu pracy. Wykazali natomiast niewielką zależność występowania polipów wśród palaczy tytoniu – 35% w stosunku do 15% w grupie kontrolnej (Rugina i in. 2002). Kim i Hanley stwierdzili dodatnią korelację między rozwojem polipów a stosowaniem pieców na drzewo jako główne źródło ogrzewania (Kim i Hanley 2002).

Podstawowe znaczenie w patogenezie przewlekłego zapalenia zatok z polipami nosa ma odpowiedź immunologiczna błony śluzowej bocznej ściany nosa i zatok przynosowych na różne czynniki etiologiczne (Leung i in. 2011).

Zakażenia wirusowe i bakteryjne. Istotny udział w powstawaniu i nasilaniu procesów zapalnych i immunologicznych można przypisać zakażeniom wirusowym i bakteryjnym (Denys 1997, Kozak i in. 1991, Van Cauwenberge i Ingels 1996). Wiele bakterii wytwarza czynniki, które uszkadzają komórki nabłonka rzęskowego, powodując dyskinезę rzęsek, a także niszcząc nabłonek oddechowy (Bernstein i Kansal 2005, Meltzer i in. 2011). Upośledzone oczyszczanie śluzowo-rzęskowe pozwala bakteriom przeniknąć przez warstwę śluzu. Adhezja i następująca po niej kolonizacja z namnażaniem się bakterii

może prowadzić do modyfikacji profilu cytokinowego w błonie śluzowej i do rozwoju reakcji zapalnej, co z kolei może sprzyjać powstawaniu polipów. Bakterie, które są najczęściej izolowane w posiewach materiału z zatok i nosa, to *Staphylococcus koagulazoujemny*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*. Bakterie te kolonizują górne drogi oddechowe jako flora komensalna. *Staphylococcus aureus* występuje w przedsionku nosa, w jamie nosowo-gardłowej w około 25% populacji. Przy zaburzeniach odporności czy też dużym namnożeniu flora ta może być chorobotwórcza lub kopatogenna.

Izolowanie w PZZP z polipami nosa *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, występujących głównie w ostrych zapaleniach zatok przynosowych, może wskazywać na ich związek przyczynowo-skutkowy. Pałeczki Gram-ujemne *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* są izolowane przede wszystkim po operacjach, po steroidoterapii ogólnej, po wielokrotnie powtarzanych antybiotykoterapiach. Rzadziej spotykamy bakterie beztlenowe – np. *Fusobacterium*, czy bakterie atypowe. Chociaż w badaniach z zastosowaniem PCR wykazano w 93% polipów obecność *Mycoplasma pneumoniae* (Gurr i in. 1996). Bakterie odgrywają istotną rolę w polipach neutrofilowych i w zaostrzeniach zapaleń eozynofilowych z polipami.

W ostatnich latach wykazano również szczególną rolę superantygenów *Staphylococcus aureus* w powstawaniu polipów nosa, które mogą mieć swój udział w akumulacji eozynofilów i limfocytów (Bernstein i Kansal 2005). Udowodniono zwiększone występowanie gronkowca złocistego w tkance nabłonkowej polipów nosa oraz podwyższone miano przeciwciał IgE skierowanych przeciwko *Staphylococcus aureus* (Bachert i in. 2003).

Niektóre bakterie, wirusy, a także grzyby mają zdolność wytwarzania enterotoksyn, które jako superantygeny mogą stymulować ok. 30% limfocytów T, podczas gdy klasyczne antygeny ok. 0,01%. Bakterie *Staphylococcus aureus* wytwarzają enterotoksyny od A do E oraz TSST-1 (ang. *toxic shock syndrome toxin-1*, czyli toksyna zespołu wstrząsowego-1). Enterotoksyny te mogą aktywować komórki T przez receptor TCR (ang. *T-cell receptor*), co prowadzi do zapalenia eozynofilowego i miejscowego wytwarzania IgE. Jednak nie reagują one z unikatowym miejscem wiążącym antygen na receptorze TCR, utworzonym przez łańcuchy alfa i beta, lecz tylko z zewnętrzną powierzchnią odcinka V łańcucha beta (Baker i Acharya 2004, Bernstein i in.

2011). Dodatkowo do rozpoznania kompleksu cząsteczka MHC–superantygen nie jest potrzebny udział dodatkowych cząsteczek CD4+ i CD8+ limfocytów T, w związku z tym odsetek limfocytów aktywowanych przez superantygen jest znacznie większy niż w przypadku klasycznej prezentacji białka przez komórki prezentujące antygen receptorowi limfocyty T. Superantygeny indukują także odpowiedź zależną od IgE podobnie jak klasyczne antygeny. Badania m.in. Bacherta wykazały, że stymulacja limfocytów T przez enterotoksynę *Staphylococcus aureus* (SAE) A i B może powodować wytwarzanie IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ , czyli cytokin charakterystycznych dla limfocytów Th1 i Th2 z pewną przewagą Th2 (Bachert i in. 2008). IL-5 i IFN- γ hamują apoptozę eozynofiliów. IL-2 i IL-4 pobudzają limfocyty B do przekształcenia się w plazmocyty, których stwierdzono 10 razy więcej w polipach niż w prawidłowej błonie śluzowej, i do produkcji IgE. Stwierdzono wyższe stężenie specyficznej IgE przeciwko SAE w polipach nosa i małżowinie dolnej w porównaniu z prawidłową błoną śluzową (Zhang i in. 2005). IgE swoiste dla enterotoksyny *Staphylococcus aureus* stwierdza się średnio w ok. 50% przypadków polipów nosa, zwłaszcza u pacjentów z astmą oskrzelową i nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych (Meltzer i in. 2011). Występowanie miejscowego wytwarzania IgE przeciwko SAE powoduje aktywację mastocytów i ich degranulację. Uwolnione mediatory są chemoatraktantami dla eozynofiliów, co prowadzi do rozwoju zapalenia eozynofilowego (Bernstein 2005, 2011).

Potencjalną rolę grzybów w powstawaniu polipów nosa postulował Ponikau z zespołem (Ponikau i in. 1999). Strzępki grzybów i ich antygeny można stwierdzić w śluzie z zatok przynosowych czy w tkance polipów nosa metodą RT-PCR lub fluorescencyjną. Badania udowodniły, że występują one u prawie 100% ludzi zarówno z PZZP z polipami i bez polipów, jak i zdrowych (Ponikau i in. 1999, Braun i in. 2003, Lackner i in. 2005, Sasama i in. 2005). Zgodnie z sugestią autorów grzyby obecne na błonie śluzowej nosa powodują, być może w wyniku stymulacji alergicznej, napływ komórek układu immunologicznego, głównie eozynofiliów. W wyniku uwalniania przez nie toksycznych białek, głównie MBP (ang. *major basic protein*, główne białko zasadowe), dochodzi do uszkodzenia nabłonka i rozwoju stanu zapalnego. W badaniach *in vitro* grzyby wywołują degranulację eozynofiliów i uwolnienie z nich białek cytotoksycznych (Benninger i in. 2003, Gosepath i Mann 2005, Sasama i in. 2005).

Ponikau z zespołem uważa, że w niektórych przypadkach antygeny grzybów mogą stymulować limfocyty Th do wytwarzania IL-5, IL-13, IFN- γ . Założenia te zostały potwierdzone w badaniach *in vitro*. Po stymulacji jednojądrzastych komórek krwi od pacjentów z PZZP wyciągiem z grzybów *Alternaria* stwierdzono wzrost IL-5, IL-13 i IFN- γ (Shin i in. 2004, Sasama i in. 2005, Orlandi i in. 2009). IFN hamuje apoptozę eozynofiliów (Sasama i in. 2005), a IL-5, wg Bacherta najistotniejsza interleukina odpowiedzialna za eozynofilię tkankową, może przedłużać przeżycie i funkcje efektorowe eozynofiliów (Bachert i in. 1997). IL-13 pobudza ekspresję VCAM-1 (ang. *vascular cell adhesion molecule-1*) na komórkach śródbłonna, co stymuluje migrację eozynofiliów do tkanek. Limfocyty pacjentów z grupy kontrolnej (zdrowi) nie wydzielały IL-5 i IL-13 po stymulacji alergenem grzybiczym (Shin i in. 2004, Sasama i in. 2005, Orlandi i in. 2009). Wyniki tych badań pozwoliły Ponikau z zespołem wysunąć własną koncepcję patomechanizmu PZZP z polipami, w której najważniejszą rolę odgrywa zapalenie eozynofilowe indukowane przez grzyby. Dopełnia ją teoria migracji eozynofiliów z błony śluzowej w okolice strzępków grzybów, gdzie tworzą one charakterystyczne skupiska – tzw. śluz eozynofilowy. Proponowane przez autorów leczenie przeciwgrzybicze w randomizowanych próbach nie dawało jednak dobrych efektów i przez wielu autorów zostało definitywnie odrzucone w leczeniu PZZP z polipami nosa (Fokkens i in. 2012, Sacks i in. 2012).

Eozynofile są jednym z kluczowych czynników biorących udział w procesie powstawania polipów nosa. Są one źródłem szeregu białek kationowych (ECP, EPO, MBP, EDN), a także innych mediatorów o silnym działaniu prozapalnym, takich jak czynnik aktywujący płytki (ang. *platelet-activating factor*, PAF) czy leukotrieny. Stwierdzono dodatnią korelację nasilenia nacieku eozynofilowego z przebiegiem klinicznym PZZP z polipami nosa (Kowalski i in. 2005). Choć w tkankach polipów znajduje się zwiększona liczba eozynofiliów, mechanizmy odpowiedzialne za ich akumulację nie są zupełnie jasne. Do cytokin wspierających lub powodujących selektywny napływ eozynofiliów zalicza się m.in. IL-1, IL-4, IL-5, IL-8, RANTES (ang. *regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*), eotaksynę i MCP-3 (ang. *monocyte chemoattractant protein-3*). Ich zwiększona aktywność w tkance polipów została stwierdzona przez różnych autorów (Bachert i in. 1997, Bartels i in. 1997, Beck i in. 1996, Davidsson i in. 1996, Eisma i in. 1997, Rostkowska-Nadolska i in.

2006). Według Bacherta IL-5 jest najistotniejszą cytokiną odpowiedzialną za eozynofilię tkankową w polipach nosa (Bachert i in. 1997). Przypuszcza się, że IL-5 na drodze autokrynnej może przedłużać przeżycie i funkcje efektorowe eozynofili i w konsekwencji przedłużać stan zapalny. Wykazano jej podwyższony poziom w tkance polipów oraz udział w rekrutacji i aktywacji eozynofili (Bachert i in. 1997). Odpowiedzialne za eozynofilię tkankową może być zahamowanie apoptozy, jednakże dokładny mechanizm tego procesu nadal nie jest do końca poznany. Stwierdzono, że cytokiny IL-3, IL-5 i GM-CSF obecne w tkance polipa hamują apoptozę eozynofili *in vitro* (Shin i in. 2003). IL-4 jest zaangażowana w wytwarzanie IgE oraz działanie chemotaktyczne w stosunku do eozynofili przy współudziale VCAM-1 (Eweiss i in. 2009).

Rola chemokin. Szczególną funkcję w patogenezie PZZP z polipami nosa pełnią chemokiny. Zasadniczym elementem ich aktywności jest działanie sprzyjające zapaleniu, jak również regulacja aktywacji proliferacji i różnicowania określonych komórek, biorących udział w procesach zapalnych, i regulacja odpowiedzi immunologicznej. Komórki w procesie tworzenia nacieku są przyciągane z odległych często miejsc ustroju, aktywowane i pobudzane do uwalniania mediatorów zapalenia, biorących bezpośredni udział w powstawaniu stanu zapalnego. Chemokiny, należące do rodzin alfa, beta i gamma, mimo podobnej budowy działają na komórki docelowe przez różne receptory błonowe. Wiele receptorów dla chemokin ma zdolność łączenia się z więcej niż jednym ligandem. RANTES jest czynnikiem chemotaksji nasilającym reakcję zapalną ze względu na specyficzność w stosunku do eozynofili. Wzmożone wytwarzanie RANTES może nasilać przewlekłe zapalenie eozynofilowe. W obrębie polipów obserwuje się zwiększoną jego ekspresję (Bartels i in. 1997, Scapa i in. 2011). Stwierdzono także, że RANTES indukuje uwolnienie ECP (ang. *eosinophil cationic protein*) *in vitro* (Ebisawa i in. 1994) Według Allen RANTES jest wytwarzany w obrębie polipów nosa i jest odpowiedzialny za rekrutację eozynofili w nich obserwowaną (Allen i in. 1998). Stwierdziła ona metodą immunohistochemiczną 40-krotnie wyższy poziom RANTES w polipach niż w zdrowej błonie śluzowej nosa (Allen i in. 1998). Matsukura badał ekspresję RANTES w komórkach nabłonka polipów nosa przed i po zakażeniu wirusem grypy typu A. W komórkach niezainfekowanych nie wykryto RANTES, natomiast po 72 godz. od zakażenia ekspresja RANTES była znaczna. Badania te

sugerują, że infekcja wirusem grypy może indukować RANTES w komórkach nabłonka polipów nosowych (Matsukura i in. 1998). Ostatnie badania sugerują szczególną rolę RANTES w chorobach atopowych. U pacjentów z nietolerancją aspiryny wykazano znacząco wyższą ekspresję białka i mRNA dla RANTES w porównaniu z pacjentami z polipami bez nietolerancji niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Może to tłumaczyć cięższy przebieg kliniczny choroby (Meyer i in. 2005).

Oprócz RANTES selektywnym czynnikiem chemotaktycznym dla eozynofili jest eotaksyna. Indukuje ona migrację eozynofili *in vivo* (Garcia-Zepeda i in. 1996). LPS, IL-4, TNF-alfa indukują ekspresję genów i wytwarzanie białka eotaksyny w fibroblastach polipów nosa *in vitro* (Yoshifuku i in. 2007, Nonaka i in. 1999). Ponadto wykazano immunohistochemicznie jej obecność w eozynofiliach i komórkach śródbłonna naczyń polipów, a ekspresja mRNA eotaksyny koreluje dodatnio z lokalną eozynofilią w tkankach polipów nosowych (Seto i in. 2004, Shin i in. 2000, Chao i in. 2012).

MCP-3 (ang. *monocyte chemotactic protein*), monocytarny chemotaktyczny czynnik białkowy – chemokina β , ma zdolność do uwalniania histaminy i działa na eozynofile. Jest silnym chemoatraktantem dla eozynofili, a także dla monocytów i bazofili. Stwierdzono podwyższoną ekspresję MCP-3 w atopowych i nieatopowych polipach nosa w porównaniu ze zdrową błoną śluzową, co może świadczyć o roli tej chemokiny w patomechanizmie powstawania polipów (Bartels i in. 1997).

Rola cząstek adhezyjnych. Wzmożona migracja eozynofili może następować również przez wzrost ich adhezji do komórek endotelialnych. Rola VCAM-1 i ICAM-1 (ang. *intercellular cell adhesion molecule*) w rekrutacji eozynofili nie jest w pełni wyjaśniona. Zaobserwowano znaczący wzrost ekspresji VCAM-1 w śródbłonnku naczyń w tkankach polipów nosowych w porównaniu z tkankami małżowiny nosowej u tego samego pacjenta. Ponadto ustalono wysoką korelację między liczbą eozynofili w podścielisku a nasileniem ekspresji VCAM-1 w naczyniach polipów. Na podstawie tych spostrzeżeń Jahnsen wysunął hipotezę, że IL-4 może wyzwać indukcję VCAM-1 w eozynofiliach (Jahnsen i in. 1995). Potwierdzają to badania Nonaki, który wykazał, że ok. 80% komórek, w których stwierdzono obecność IL-4 w polipach nosa, to eozynofile (Nonaka i in. 1995). Ustalono ponadto, że VCAM-1 jest wytwarzane przez fibroblasty nosowe po stymulacji TNF-alfa, przy udziale

czynnika Nf-kappaB (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) (Ohori i in. 2007).

Czynniki wzrostu. Komórki nabłonkowe, limfocyty i fibroblasty odgrywają rolę w patomechanizmie polipów nosa jako źródło cytokin i mediatorów zapalenia. W wyniku uwolnienia GM-CSF przez fibroblasty lub komórki nabłonkowe dochodzi do aktywacji eozynofików (Shin i in. 2003). Nonaka i współpracownicy przeprowadzili badania i stwierdzili, że po stymulacji LPS dochodzi do ekspresji GM-CSF tylko w fibroblastach nosowych, natomiast w fibroblastach z gardła, tchawicy, oskrzeli i płuc nie stwierdza się GM-CSF. Autorzy sugerują, że tylko fibroblasty nosowe odgrywają ważną rolę w rekrutacji i aktywacji eozynofików w polipach nosowych przez uwolnienie GM-CSF (Nonaka i in. 1999).

Ponadto fibroblasty przez swoją proliferację, na którą mają wpływ czynniki wzrostu, m.in. TGF- α i TGF- β , bezpośrednio uczestniczą w procesie tworzenia polipów. Transformujący czynnik wzrostu (TGF- β) (ang. *transforming growth factor- β*) jest cytokiną niezbędną w procesie pobudzania proliferacji fibroblastów. Bierze on także udział w procesie przebudowy (ang. *remodeling*) błony śluzowej zatok przynosowych, który zachodzi w wyniku trwającego przewlekłego zapalenia. Uważa się, że nasilone włóknienie podścieliska, widoczne w procesie powstawania polipów nosa, jest wywołane wzmożoną ekspresją TGF- β (Chang i in. 2001, Elovic i in. 1994). Wyniki ostatnich badań sugerują, że obecność TGF- β może prowadzić do nasilonej aktywności fibroblastów przez wzmożenie wytwarzania eotaksyny w komórkach polipów w następstwie stymulacji IL-4 oraz lipopolisachrydem (Nonaka i in. 2002). Ze względu na to, że eozynofile są również źródłem TGF- β , uważa się, że mogą same nasilać własną migrację do tkanki polipa przez wpływ na fibroblasty (Coste i in. 2000). TGF- β odgrywa fundamentalną rolę w remodelingu macierzy pozakomórkowej, w wyniku którego następuje zwiększenie ilości włókien kolagenu, fibronektyny i lamininy (EPOS 2007). Stwierdzono różnicę w ekspresji TGF- β w błonie śluzowej zatok w przebiegu przewlekłego zapalenia z polipami nosa i bez polipów. PZZP bez polipów charakteryzuje się znacząco wyższym poziomem TGF- β w porównaniu z kontrolą. Natomiast w PZZP z polipami nosa TGF- β 1 wykazuje znacząco niższą ekspresję niż w kontroli (Van Zele i in. 2006, Rostkowska-Nadolska i in. 2007). Stężenie naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*), będącego niezbędnym elementem pobudzenia angio-

genezy i obrzęku, jest również zwiększone w polipach nosa (Gosepath i in. 2005), a ekspresja tego czynnika jest nasilana przez TGF- β . TGF- β reguluje również funkcje immunologiczne komórek. Jest silnym supresorem aktywacji komórek T i wydzielania przeciwciał przez limfocyty B. Ostatnie doniesienia sugerują, że TGF- β pełni funkcję w supresji i różnicowaniu komórek T regulatorowych, które mogą wpływać supresyjnie na mediatory zarówno Th1, jak i Th2-zależne. Zmniejszona ekspresja TGF- β w PZZP z polipami nosa może być wynikiem upośledzonej funkcji komórek T-regulatorowych (Van Zele i in. 2006, Van Bruaene i in. 2008). Mniejsza ekspresja TGF- β 1 w tkance polipów może być również związana z obecnością innej izoformy, np. TGF- β 3, oraz może odgrywać rolę w mechanizmach hamujących powstawanie polipów nosa (Figueiredo i in. 2007).

Metaloproteazy. Niskiemu stężeniu TGF- β 1 w polipach nosa towarzyszy wzrost aktywności metaloproteaz macierzy pozakomórkowej (ang. *matrix metalloprotease*, MMP) MMP-7 i MMP-9. Zaburzenie proporcji stężenia TGF- β 1 oraz metaloproteaz w błonie śluzowej zatok przynosowych może być odpowiedzialne za retencję albumin i powstawanie polipów nosa (EPOS 2005, Meltzer i in. 2011). Metaloproteazy biorą udział w degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej oraz jej remodelingu. Wykazują szerokie spektrum aktywności w stosunku do proteoglikanów, kolagenu typu IV, V, IX i X, lamininy, fibronektyny, elastyny i prokolagenu (Nicholson i in. 1989). Są więc zdolne rozkładać różne komponenty macierzy zewnątrzkomórkowej i błony podstawnej. Wykazano podwyższony poziom MMP-2 i MMP-9 w gruczołach i nabłonku polipów nosa, zwłaszcza u pacjentów z alergią. Jednak nie stwierdzono korelacji poziomu nasilenia zmian zapalnych z ekspresją MMP (Wang i in. 2012).

Przemiana kwasu arachidonowego. Bardzo częste występowanie polipów nosa u osób z nietolerancją NLPZ i z astmą oskrzelową (od 36 do 96% wg różnych autorów) sugeruje wpływ zaburzeń metabolicznych związanych z przemianą kwasu arachidonowego (Bateman i in. 2003, Tos i Larsen 2001). Prostaglandyna E2 i leukotrieny cysteinowe powstają w procesie metabolizmu kwasów arachidonowych przy udziale cyklooksygenazy i odgrywają kluczową rolę w etiopatogenezie przewlekłego hiperplastycznego zapalenia zatok obocznych nosa (Bousquet i in. 2004). Zgodnie z hipotezą Szczeklika (Szczekliki i in. 1975, Szczekliki 1995, Szczekliki i Nelson 1999), u pacjentów nadwrażliwych

na NLPZ dochodzi do zahamowania syntezy prostaglandyn z jednoczesnym wzrostem wytwarzania leukotrienów cysteinylowych (ang. *cysteinyl leukotrienes*, Cys-LT) i wtórną aktywacją komórek układu immunologicznego, szczególnie eozynofików i mastocytów (Szczeklik i Sanak 2002, Szczeklik i Stevenson 2003). Kluczowa dla tego zjawiska wydaje się nadmierna synteza leukotrienów i względny niedobór prostaglandyny E2 (ang. *prostaglandin E2*, PGE2). Prostaglandyna E2 jest metabolitem kwasu arachidonowego o właściwościach przeciwzapalnych, co przejawia się m.in. hamowaniem aktywności 5-lipooksygenazy odpowiedzialnej za syntezę leukotrienów (Kowalski i Makowska 2006, Szczeklik 1995). Wykazana obniżona ekspresja cyklooksygenazy-2 (COX-2) w polipach pochodzących od pacjentów z astmą aspirynozależną może być tłumaczona niskim wytwarzaniem PGE2 i wzrostem wrażliwości na hamujący efekt aspiryny (Picado 2002, Roca-Ferrer i in. 2011).

Aspiryna wywołuje wytwarzanie 15-HETE (ang. *15-(s)-hydroxyeicosatetraenoic acid*) w komórkach nabłonka polipów nosa i leukocytach krwi obwodowej pacjentów z nietolerancją aspiryny, ale nie pacjentów tolerujących aspirynę, co sugeruje występowanie u tych pacjentów swoistej nieprawidłowości w szlaku 15-LOX. Regulacja w mechanizmie sprzężenia zwrotnego dodatniego 15-lipooksygenazy i zmniejszone wytwarzanie lipoksyny A4, przeciwzapalnego metabolitu 15-LO, znajdowanego w leukocytach i tkance polipów nosowych od pacjentów z nietolerancją ASA (ang. *acetylsalicylic acid*), wskazuje nadal na wyraźną, ale jeszcze niewyjaśnioną rolę szlaku 15-lipooksygenazy. Komórki nabłonkowe polipów nosowych aspirynozależnych i nieaspirynozależnych mogą angażować inne mechanizmy odpowiedzi na stymulację aspiryną lub rozwijać inny patomechanizm przewlekłego zapalenia (Kowalski i in. 2000). Kowalski i współpracownicy wykazali znaczącą różnicę w metabolizmie kwasu arachidonowego w komórkach nabłonkowych polipów nosa pobranych od pacjentów cierpiących na triadę aspirynową w porównaniu z polipami nosa pobranymi od pacjentów z astmą nieaspirynozależną (Kowalski i in. 2000).

W najnowszych pracach dowiedziono, że poziom PGE2 oraz jej metabolitów nie zmienia się u pacjentów nadwrażliwych na ASA po prowokacji aspiryną w przeciwieństwie do osób dobrze tolerujących aspirynę (Mastalerz i in. 2008). Stwierdzono również, że wytwarzanie 15-HETE w polipach nosa pacjentów z nietolerancją aspiryny jest niezależne od aktywacji mastocytów

i eozynofików (Lewandowska-Polak i in. 2011). Leukotrieny cysteinylowe indukują skurcz mięśni gładkich prowadzący do zwężenia oskrzeli, naczyń krwionośnych. Stymulują zwiększone wydzielanie śluzu, wzrost przepuszczalności naczyń, chemotaksję i chemokinezę oraz promują wzrost komórek szpiku i nabłonka dróg oddechowych (Kupczyk, Kuna 1999).

Tlenek azotu. Opisywana jest również potencjalna rola tlenu azotu (ang. *nitric oxide*, NO) w powstawaniu zmian zapalnych, na których podłożu dochodzi do rozwoju polipów nosa (Ramis i in. 1996). Tlenek azotu odgrywa ważną rolę jako neuroprzekaznik i mediator procesu zapalnego. Jest silnym czynnikiem rozszerzającym naczynia, zwiększa przesączanie osocza z naczyń i wydzielanie gruczołów, co prowadzi do obrzęku typowego dla polipów nosa (Furukawa i in. 1996, Mygind 1999). Jest on wytwarzany przez syntezę tlenu azotu (ang. *nitric oxide synthase*, NOS) z argininy. Znane są trzy izoformy tego enzymu. Dwie z nich: NOS-1 i NOS-3, zostały zakwalifikowane jako postaci o stałej ekspresji. Rozpoczęcie ekspresji izofomy NOS-2 wymaga natomiast czynnika indukującego. Jednakże, co zostało wykazane badaniami *in vivo*, NOS-2 podlega stałej ekspresji w błonie śluzowej nosa. W górnych drogach oddechowych syntaza znajduje się w nabłonku oraz neutrofilach i makrofagach. W ostatnio przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że każda z trzech izoform tlenu azotu występuje w mastocytach, eozynofikach, makrofagach, neutrofilach i komórkach T w ilości statystycznie większej w tkankach polipów nosa niż w prawidłowej błonie śluzowej (Yoshimura i in. 2012). Aktywność syntaz stymulowana jest m.in. przez panel cytokin i antygenów bakteryjnych (Van der Vliet i in. 1999). Potencjalnie silnym źródłem NOS są także eozynofile (Saleh i in. 1998). Metabolity powstające pod wpływem NO mogą odgrywać ważną rolę w patogenezie polipów nosa. Podwyższony poziom tlenu azotu i produktów jego metabolizmu przez wytworzenie cytotoksycznych form może uszkadzać zdrowy nabłonek, wyściełający jamy nosa (Escobar i in. 2005, Furukawa i in. 1996, Mygind 1999, Ziora i Misiótek 2009). Prace dotyczące udziału tlenu azotu w patogenezie chorób nosa i zatok przynosowych prezentują jednak rozbieżne wyniki. U chorych na alergiczny nieżyt nosa i zapalenie zatok stwierdzono znamienne zwiększone stężenie NO w błonie śluzowej nosa. Część z autorów dowodzi, że polipy nosa charakteryzuje wyższa aktywność NOS w porównaniu ze zdrową błoną śluzową (Escobar i in. 2005). Inni, przeciwnie, wykazują niski poziom NO, który

wiążą z blokadą ujść zatok przez masy polipów (Dötsch i in. 2002). Ten niski poziom tlenu azotu, posiadającego również działanie przeciwbakteryjne, może tłumaczyć do pewnego stopnia występowanie częstych infekcji w tej grupie pacjentów. Konsekwentnie niski poziom NO i ekspresji NOS-2 wykazano również w ostrych i przewlekłych zapaleniach zatok (Ziora i Misiołek 2009).

Istnieje wiele hipotez dotyczących patogenezy powstawania polipów. Wiele z nich ma znaczenie historyczne (Hajek 1896, Yonge 1907, Jenkins 1932, Krajina 1963, Tos 1989, Wilson 1988).

Teoria pękniętego nabłonka. Patogenezę powstawania polipów nosa usiłuje wytłumaczyć wysunięta w 1977 roku przez Tosa i Mogensen teoria pękniętego nabłonka (ang. *epithelium rupture theory*), według której u podłoża powstawania zmian polipowatych leży rozległy obrzęk błony śluzowej. W takich warunkach może dojść do pęknięcia nabłonka błony śluzowej, a następnie wypadnięcia przez powstałą szczelinę warstwy podśluzowej (*lamina propria*). Wypadnięta tkanka stopniowo ulega epitelizacji i w ten sposób tworzy się polip w pełni pokryty już nabłonkiem (Tos i Mogensen 1977). Dalszy rozwój polipa odbywa się w wyniku powstawania nowych gruczołów podśluzowych (Larsen i in. 1992, Tos 1990). Teorię tę potwierdził Larsen w 1991 roku, wywołując doświadczalnie polipy w uchu środkowym u szczurów (Larsen i Tos 1991).

Teoria wieloczynnikowa, zapalno-bioelektryczna, w której podstawową rolę gra uszkodzenie nabłonka, stanowi podsumowanie obecnych poglądów na patomechanizm polipów nosa. (Bernstein 2005, Bachert i in. 2003) Według Bernsteina odmienne warunki aerodynamiczne pod małżowiną środkową, uszkodzenie nabłonka przez czynniki drażniące, bakterie i/lub wirusy, wpływ alergenów wziewnych lub pokarmowych, a także zaburzenia absorpcji jonów sodu (Na⁺) powodują uszkodzenie komórek nabłonka. Odpowiedź immunologiczna na wtargnięcie bakterii, wirusów i innych antygenów jest uzależniona od wrodzonych lub nabytych mechanizmów molekularnych. Mechanizmy wrodzone polegają na szybko wzrastającej odpowiedzi immunologicznej, w której zaangażowane są fagocyty i NKC (ang. *natural killer cells*). Pojawiają się prozapalne i regulacyjne cytokiny. Mechanizmy nabyte obejmują komórki prezentujące antygen, które przedstawiają antygen nieaktywnym limfocytom i komórkom pamięci. Aktywacja tych grup komórek doprowadza do różnicowania ich w kierunku limfocytów Th1 i Th2. Odpowiedź

typu Th1 jest zdominowana przez komórki fagocytarne, sterowane przez limfocyty Th1 (IFN- γ , IL-2). W odpowiedzi typu Th2 biorą udział głównie eozynofile, które podlegają wpływowi cytokin typu Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) i GM-CSF (ang. *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*) i przeciwciał klasy IgE. W tkankach polipów nosa wykryto limfocyty CD4⁺ i CD8⁺, które wytwarzają IFN- γ , IL-2, IL-4 i IL-5, co wskazuje na występowanie ekspresji cytokin typu Th1 i Th2 (Bernstein i in. 2004). Jednakże w badaniach porównawczych Van Zele i współpracownicy wykazali Th2-zależny profil cytokinowy w polipach nosa, z relatywnie wysokim poziomem IL-5, oraz Th1-zależny profil w błonie śluzowej w przewlekłym zapaleniu zatok bez polipów z relatywnie wysokim poziomem IFN- γ (Van Zele i in. 2006). Badania ostatnich lat pokazują, że profil cytokin stwierdzany w polipach nosa zależy również od rasy. W polipach nosa pacjentów rasy azjatyckiej stwierdza się podwyższony poziom cytokin typu Th1/Th17 z przeważającym naciekiem neutrofilów (Jiang i in. 2011). Według Bacherta profil cytokinowy Th2 występuje w polipach nosa rasy europejskiej, a profil cytokinowy Th1/Th17 – w polipach rasy azjatyckiej (Bachert i in. 2010). Natomiast polipy nosa w mukowiscydozie wykazują przewagę cytokin typu Th17 (Dubin i Kolls 2011). Z kolei we wszystkich rodzajach polipów wykazano niski poziom komórek T regulatorowych (Kim i in. 2010, Li i in. 2010).

Na skutek oddziaływania na siebie komórek nabłonkowych i/lub komórek strukturalnych, np. fibroblastów i komórek napływowych, przede wszystkim eozynofiliów i limfocytów, dochodzi do zaburzenia ich funkcji, w wyniku czego stają się źródłem cytokin, chemokin i czynników wzrostu. Bernstein i współpracownicy wykazali ekspresję TNF- β oraz IL-1 β w komórkach nabłonka i śródbłonka naczyń polipów nosa (Bernstein i in. 2004). Cytokiny te stymulują wytwarzanie cząsteczek adhezyjnych ICAM-1 i VCAM-1 w komórkach śródbłonka naczyń, co wpływa na migrację eozynofiliów przez ściany naczyń do błony śluzowej. Wyzwala to miejscowy proces zapalny błony śluzowej z dominacją komórek kwasochłonnych. Procesy te prowadzą do zmian w integralności kanałów sodowych i chlorkowych na powierzchni komórek nabłonkowych błony śluzowej nosa. Powoduje to wnikanie wody do wnętrza komórek i do tkanki śródmiąższowej. Powstaje obrzęk, a następnie polipy nosa (Bernstein 2005).

Teoria mechaniczna. Stammberger i Wolf wysunęli mechaniczną teorię powstawania poli-

pów nosa. Polipy według nich mają wyrastać w miejscach kontaktowych błony śluzowej nosa, gdzie wskutek pobudzenia układu NANC (ang. *non-adrenergic non-cholinergic*) dochodzi do aktywacji odruchów aksonalnych i uwalniania neuropeptydów (Stammberger i Wolf 1988). W efekcie następuje uwalnianie histaminy i powstanie lokalnego obrzęku błony śluzowej, czyli tzw. zapalenie neurogenne.

Teorie genetyczne. W ostatnich latach ze względu na gwałtowny rozwój biologii molekularnej pojawiły się też teorie, które podkreślają genetyczny aspekt powstawania polipów. W bibliografii istnieje dotychczas niewiele prac na temat uwarunkowania genetycznego w patogenezie polipów nosa. Greissner i Settipane (Greissner i Settipane 1996) stwierdzili u 50 pacjentów pozytywny wywiad rodzinny w kierunku występowania polipów nosa w 14% przypadków. W tych samych badaniach 50% pacjentów miało co najmniej jednego członka w rodzinie cierpiącego na polipy nosa. W badaniach Ruginy i współpracowników (Rugina i in. 2002) więcej niż połowa z 224 pacjentów (52%) miała pozytywny wywiad rodzinny związany z polipami nosa. Stwierdzono także zależność między występowaniem HLA-A1B8 i HLA-A74 a polipami nosa (Moloney i Oliver 1980, Luxenberger i in. 2000). W badaniach Molnar-Gabor wykazano, że u jednostek z genotypem HLA-DRB1, -DQA1 i -DQB1, dwa do trzech razy częściej rozwijają się polipy nosa (Molnar-Gabor i in. 2000). Drake-Lee opisał występowanie polipów nosa u bliźniąt monozygotycznych (Drake-Lee 1992). Studia nad bliźniętami jednojajowymi nie zawsze jednak wykazują wzrost polipów u obojga rodzeństwa. Może to świadczyć o wpływie czynników środowiskowych na rozwój choroby (Lockey i in. 1973, Settipane 1996, Collins i in. 2002). Wpływ palenia papierosów na rozwój choroby nie został potwierdzony, chociaż stwierdzono gorsze wyniki po endoskopowym leczeniu chirurgicznym u palaczy (Alexiou i in. 2011, Krzeski i in. 2011).

Z doświadczeń klinicznych wynika, że polipy nosa, rozpoznawane na podstawie badania laryngologicznego i histopatologicznego, w praktyce wykazują różny przebieg kliniczny i różnie reagują na leczenie. Duża i ciągle wzrastająca liczba znanych czynników wpływających na proces powstawania polipów nosa sugeruje niejednorodność choroby (Arcimowicz i in. 2005). Może o tym świadczyć różnorodność w badaniu histopatologicznym. Pogłębienie wiedzy molekularnej o tych zaburzeniach może mieć wartość diagnostyczno-prognostyczną w ocenie skłonno-

ści do nawrotów, dynamiki rozrostu lub w różnicowaniu polipów, a także może być pomocne w ich terapii.

Ekspresja genów jest procesem dwuetapowym. Podczas transkrypcji powstaje komplementarny do sekwencji nukleotydowych genów mRNA, który następnie staje się matrycą do syntezy białek w procesie translacji. Jedną z najnowszych technik biologii molekularnej – mikromacierze DNA – pozwala na analizę ekspresji genów na poziomie transkrypcji. Twórcami mikromacierzy oligonukleotydowych byli naukowcy z Whitehead Institute for Biomedical Research (Massachusetts, USA) (Stephenson 1999). Zasada działania techniki mikromacierzy opiera się na metodzie hybrydyzacji wykorzystującej zjawisko tworzenia dwuniciowych kompleksów przez jednoniciowe fragmenty kwasów nukleinowych. Rolę sond pełnią krótkie, oligonukleotydowe fragmenty DNA, umieszczone na szklanych płytkach. W reakcji hybrydyzacji, zgodnie z zasadą komplementarności, przyłączają się do nich znakowane barwnikami fluorescencyjnymi fragmenty kwasów deoksyrybonukleinowego lub rybonukleinowych, izolowane z badanych tkanek. Zastosowanie czułych technik detekcji umożliwia precyzyjną identyfikację i szacunkową ocenę ilościową każdej badanej cząsteczki. Komercyjnie dostępne mikroprocesory zawierają od 200 do 250 000 oligonukleotydów na cm², co pozwala na analizę aktywności transkrypcyjnej setek lub tysięcy genów w trakcie jednego doświadczenia.

Porównanie ekspresji profilu genów w tkankach zdrowych i chorych niejednokrotnie pozwala na wyjaśnienie spodziewanych i nieoczekiwanych ścieżek sygnałowych. Analiza ekspresji genów w zapalnie zmienionej tkance polipa może wytyczyć przyczynowe kierunki farmakoterapii, a także może przyczynić się do wyjaśnienia patogenezy i uzupełniać diagnostykę. Zmiany molekularne mogą wskazywać na kierunek zmian klinicznych (fenotypowych). W ostatnich latach ukazało się kilka istotnych prac, oceniających ekspresję genów z wykorzystaniem techniki mikromacierzy w polipach nosa (Benson i in. 2004, Fritz i in. 2003, Liu i in. 2004, Wang i in. 2006). Jednak wiarygodne porównanie wyników uzyskanych przez różnych autorów nie jest obecnie możliwe. Należy wziąć pod uwagę różnice metodyczne, zwłaszcza jeśli chodzi o zastosowane mikromacierze, różnice w sekwencjach stosowanych sond, brak danych o sekwencji sond, czy też brak jednolitego nazewnictwa genów (Jarzab i in. 2005). Liu stosując technikę mikromacierzy oligonukleotydowych firmy Affimetrix HG-U95Av2, badał profil ekspresji genów w tkankach polipów

nosa w porównaniu z błoną śluzową pobraną z zatoki klinowej. Spośród 10 500 genów 192 wykazały podwyższoną ekspresję w polipach nosa. Były to głównie geny kodujące białka zaangażowane w procesy odpowiedzi immunologicznej, migracji i proliferacji komórek (Liu i in. 2004). Benson z zespołem wykorzystując mikromacierze oligonukleotydowe HG-U133A firmy Affymetrix, badał, jak zmienia się ekspresja genów w tkankach polipów nosa pod wpływem steroidoterapii donosowej. Z ocenionej ekspresji 22 283 genów zmienioną aktywność transkrypcyjną wykazał w przypadku 203 genów, z czego największą grupę stanowiły geny kodujące białka związane z procesem zapalnym. W pracy zwrócono uwagę, że pod wpływem glikokortykosteroidów nie tylko dochodzi do obniżenia ekspresji prozapalnych mediatorów, ale również nadexpresji czynników antyzapalnych, co może według autorów przyczynić się do korzystnego efektu glikokortykosteroidów *in vivo* (Benson i in. 2004). Wang i współpracownicy badali 491 genów w polipach nosa i tkankach prawidłowych błon śluzowych za pomocą techniki mikromacierzy cDNA BionstarH-IC, wykazując 5 genów o podwyższonej ekspresji i 10 genów o obniżonej ekspresji w dwóch chipach. Autorzy wykazali 87 genów o zmienionej aktywności transkrypcyjnej, w tym niektóre cytokiny (m.in. IL-17), chemokiny (MCP-2), cząsteczki adhezyjne (ICAM-3) i ich receptory (Wang i in. 2006).

Teoria genetyczno-nowotworowa. Fritz z zespołem są autorami teorii genetyczno-nowotworowej. Przy zastosowaniu mikromacierzy oligonukleotydowych różnicowali oni błonę śluzową pobieraną od pacjentów z alergicznym nieżytem i polipami nosa od błony śluzowej pacjentów z alergicznym nieżytem bez polipów nosa. Spośród 12 000 genów wykazali 34 transkrypty

o zróżnicowanej aktywności. Stwierdzili w tkankach polipów obecność mammoglobiny, której funkcja polega na modulowaniu procesów zapalnych i łączeniu ligandów steroidowych. Proteina ta jest również znajdowana w pierwotnych nowotworach sutka i w tkance limfatycznej węzłów chłonnych, do których nowotwory sutka dają przerzuty (Fritz i in. 2003).

Ukazały się także prace, w których oceniano geny markerów prozapalnych w tkankach polipów nosowych. Wykazano m.in. wyższy poziom ekspresji 36 genów w błonie śluzowej, potwierdzając 5 spośród nich: IL-5, IL-9, TNF- α , TGF β 1 i bFGF (ang. *basic fibroblast growth factor*) metodą RT-PCR (Figueiredo i in. 2007). W innej pracy stwierdzono podwyższoną ekspresję 99 genów w porównaniu z prawidłową błoną śluzową, potwierdzając 4 markery o najwyższej ekspresji metodą RT-PCR, tj.: MMP-10 (metaloproteinaza 10), ALOX15 (lipooksygenaza 15), NOS2A (syntetaza tlenku azotu) i IL-8 (interleukina 8) (Rostkowska-Nadolska i in. 2011).

Podsumowując, należy podkreślić, że pomimo poznania roli i funkcji wielu składników układu immunologicznego oraz niektórych mechanizmów patogenetycznych nadal nie ma jednoznacznej teorii wyjaśniającej w sposób wyczerpujący przyczyny powstawania polipów nosa. Proces zapalny odgrywa główną rolę w rozwoju polipów i wiąże się nie tylko z naciekami eozynofilowymi, lecz także z uwalnianiem mediatorów zapalenia i cytokin wpływających na funkcję komórek strukturalnych błony śluzowej nosa i ich wzajemne interakcje. Jednakże, pomimo wielu badań i rozwoju nauk podstawowych, nadal wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi i nie potrafimy wytłumaczyć, dlaczego u niektórych pacjentów polipy powstają, a u innych tych zmian nie spotykamy? ●

PIŚMIENNICTWO

- Alexiou A., Sourtzi P., Dimakopoulou K., Manolis E., Velonakis E. (2011) Nasal polyps: heredity, allergies, and environmental and occupational exposure. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 40, 1, 58-63.
- Allen J.S., Eisma R., LaFreniere D., Leonard G., Kreutzer D. (1998) Characterization of the eosinophil chemokine RANTES in nasal polyps. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 107, 416-420.
- Alobid I., Cardelus S., Benitez P., Guilemany J.M., Roca-Ferrer J., Picado C. i in. (2011) Persistent asthma has an accumulative impact on the loss of smell in patients with nasal polyposis. *Rhinology* 49, 519-524.
- Al-Rawi M.M., Edelstein D.R., Erlandson R.A. (1998) Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: clinicopathologic and electron microscopic study. *The Laryngoscope* 108, 1816-1823.
- Arcimowicz M., Balcerzak J., Samoliński B.K. (2005) Polipy nosa – niejednorodna patologia. *Pol. Merkur. Lek.* 19, 276-279.
- Assadullah K., Sterry W., Volk H.D. (2003) Interleukin-10 therapy: Review of a new approach. *Pharmacological Reviews* 55, 2, 241-269.
- Bachert C., Claeys S.E., Tomassen P., van Zele T., Zhang N. (2010) Rhinosinusitis and asthma: a link for asthma severity. *Current Allergy and Asthma Reports* 10, 194-201.
- Bachert C., Gevaert P., Holtappels G., Johansson S.G., van Cauwenberge P. (2001) Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 107, 607-614.
- Bachert C., van Zele T., Gevaert P., De Schrijver L., Van Cauwenberge P. (2003) Superantigens and nasal polyps. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 3, 523-531.

- Bachert C., Wagenmann M., Hauser U., Rudack C. (1997) IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J. Allergy Clin. Immunol.* 99, 837-842.
- Bachert C., Zhang N., Patou J., van Zele T., Gevaert P. (2008) Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 8(1) 34-38.
- Bachert C., Zhang N., Holtappels G., De Lobel L., van Cauwenberge P., Liu S. i in. (2010) Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 126, 962-968.
- Baker M.D., Acharya K. (2004) Superantigens: structure-function relationships. *Int. J. Med. Microbiol.* 293, 529-537.
- Bartels J., Maune S., Meyer J.E., Kulke R., Schluter C., Rowert J., Christophers E., Schroder J.M. (1997) Increased eotaxin-mRNA expression in non-atopic and atopic nasal polyps: comparison to RANTES and MCP-3 expression. *Rhinology* 35, 171-174.
- Bateman N.D., Fahy C., Woolford T.J. (2003) Nasal polyps: still more questions than answers. *J. Laryngol. Otol.* 117, 1-9.
- Benninger M.S., Ferguson B.J., Hadley J.A., Hamilos D.L., Jacobs M., Kennedy D.W., Lanza D.C., Marple B.F., Osguthorpe J.D., Stanekiewicz J.A., Anon J., Denny J., Emanuel I., Levine H. (2003) Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 129, (supl. 3), 1-32.
- Benson M., Carlsson I., Adner M., Jernas M., Rudemo M., Sjogren A., Svensson P.A., Uddman R., Cardell L.O. (2004) Gene profiling reveals increased expression of uteroglobin and other anti-inflammatory genes in glucocorticoid-treated nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol.* 113, 1137-1143.
- Bernstein J.M. (2005) Update on the molecular biology of nasal polyps. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 38, 1243-1255.
- Bernstein J.M., Allen C., Rich G., Dryja D., Bina P., Reiser R., Ballow M., Wilding G.E. (2011) Further observations on the role of *Staphylococcus aureus* exotoxins and IgE in the pathogenesis of nasal polyposis. *Laryngoscope* 121, 647-655.
- Bernstein J.M., Ballow M., Rich G., Allen C., Swanson M., Dmochowski J. (2004) Lymphocyte subpopulations and cytokines in nasal polyps: is there a local immune system in nasal polyp? *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 130, 526-535.
- Bernstein J.M., Kansal R. (2005) Superantigen hypothesis for the early development of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 13, 39-44.
- Bezerra T.F., Padua F.G., Gebrim E.M., Saldiva P.H., Voegels R.L. (2011) Biofilms in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 144, 612-616.
- Bikfalvi A., Klein S., Pintucci G., Rifkin D.B. (1997) Biological roles of fibroblast growth factor-2. *Endocr. Rev.* 18, 26-45.
- Blumstein G.I., Tuft L. (1957) Allergy treatment in recurrent nasal polyposis: its importance and value. *Am. J. Med. Sci.* 234, 269-280.
- Bolger W.E., Butzin C.A., Parsons D.S. (1991) Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. *The Laryngoscope* 101, 1 Pt 1, 56-64.
- Bousquet J., Jacquot W., Vingola A.M., Bachert C., Van Cauwenberge P. (2004) Rhinitis: a disease remodeling the upper airways?. *J. Allergy Clin. Immunol.* 113, 43-49.
- Braun H., Buzina W., Freudenschuss K., Beham A., Stammberger H. (2003) Eosinophilic fungal rhinosinusitis a common disorder in Europe? *Laryngoscope* 113, 264-269.
- Bunnag C., Pacharee P., Vipulakom P., Siriyanda C. (1983) A study of allergic factor in nasal polyp patients. *Ann. Allergy*, 50, 126-132.
- Caplin I., Haynes J.T., Spahn J. (1971) Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann. Allergy* 29, 631-654.
- Chang C.H., Chai C.Y., Ho K.Y., Kuo W.R., Tsai S.M., Wu S.C., Juan K.M. (2001) Expression of transforming growth factor-beta 1 and alpha-smooth muscle actin of myofibroblast in the pathogenesis of nasal polyps. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 17, 133-138.
- Chao P.Z., Chou C.M., Chen C.E. (2012) Plasma RANTES and eotaxin levels are correlated with the severity of chronic rhinosinusitis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* Jan. 24. [Epub ahead of print].
- Chen H.H., Liu X., Ni C., Lu Y.P., Xiong G.Y., Lu Y.Y., Wang S.Q. (2012) Bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis and their relationship with inflammation severity. *Auris Nasus Larynx* 39, 169-174.
- Cohen M., Kofonow J., Nayak J.V., Palmer J.N., Chiu A.G., Leid J.G. i in. (2009) Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review. *American Journal of Rhinology & Allergy* 23, 255-260.
- Collins M.M., Pang Y.T., Loughran S., Wilson J.A. (2002) Environmental risk factors and gender in nasal polyposis. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 27, 314-317.
- Coste A., Brugel L., Maitre B., Boussat S., Papon J.F., Wingerstmann L., Peynegre R., Escudier E. (2000) Inflammatory cells as well as epithelial cells in nasal polyps express vascular endothelial growth factor. *Eur. Respir. J.* 5, 367-372.
- Davidsson A., Danielsen A., Viale G., Olofsson J., Dell'Orto P., Pellegrini C., Karlsson M.G., Hellquist H.B. (1996) Positive identification in situ of mRNA expression of IL-6, and IL-12, and the chemotactic cytokine RANTES in patients with chronic sinusitis and polyposid disease. Clinical relevance and relation to allergy. *Acta Otolaryngol.* 116, 604-610.
- Denys A. (1997) Wirusy i bakterie uczestniczące w procesach zapalnych dróg oddechowych. *Nowa Klin.* 4, 145-146.
- Dötsch J., Puls J., Klimek T., Rascher W. (2002) Reduction of neuronal and inducible nitric oxide synthase gene expression in patients with cystic fibrosis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 259, 222-226.
- Drake-Lee A. (1992) Nasal polyps in identical twins. *J. Laryngol. Otol.* 106, 12, 1084-1085.
- Drake-Lee A.B., Lowe D., Swanston A., Grace A. (1984) Clinical profile and recurrence of nasal polyps. *J. Otolaryngol. Otol.* 98, 783-793.
- Dubin P.J., Kolls J.K. (2011) IL-17 in Cystic Fibrosis: More Than Just Th17 Cells. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 184, 155-156.
- Ebisawa M., Yamada T., Bickel C., Klunk D., Schleimer R.P. (1994) Eosinophil transendothelial migration induced by cytokines III. Effect of the chemokine RANTES. *J. Immunol.* 153, 2153-2160.
- Eisma R.J., Allen J.S., Lafreniere D., Leonard G., Kreutzer D.L. (1997) Eosinophil expression of transforming growth factor-beta and its receptors in nasal polyposis: role of the cytokines in this disease process. *Am. J. Otolaryngol.* 18, 405-411.
- Elovic A., Wong D.T., Weller P.F., Matossian K., Galli S.J. (1994) Expression of transforming growth factor-alpha and -beta 1 messenger RNA and product by eosinophils in nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol.* 93, 864-869.
- English G. (red.) (1985) Nasal polyposis. Philadelphia: Harper and Row.
- Escobar P., Marquez F.J., Carrasco C., Alonso-Orgaz S., Fortes J., Cenjor C., López-Farré A. (2005) Endothelial nitric oxide synthase/soluble guanylate cyclase system in human nasal polyps. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 262, 512-516.
- European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (2005), Fokkens W., Lund V., Bachert C. i in. (red.). *Rhinol. Suppl.*, suppl. 18, 1-87.
- European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (2007), Fokkens W., Lund V., Mullol J. i in. (red.). *Rhinol. Suppl.* 45, suppl. 20, 1-136.
- European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (2012), Fokkens W., Lund V., Mullol J. i in. (red.). *Rhinol. Suppl.* 50, suppl. 23, 1-298.

- Eweiss A., Dogheim Y., Hassab M., Tayel H., Hammad Z. (2009) VCAM-1 and eosinophilia in diffuse sino-nasal polyps. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 266, 3, 377-383.
- Faith A., Singh N., Farooque S., Dimeloe S., Richards D.F., Lu H., Roberts D., Chevretton E., Lee T.H., Corrigan C.J., Hawrylowicz C.M. (2012) T cells producing the anti-inflammatory cytokine IL-10 regulate allergen-specific Th2 responses in human airways. *Allergy Jun 4*; doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02852.x. [Epub ahead of print].
- Figueiredo C.R., Santos R.P., Silva I.D., Weckx L.L. (2007) Microarray cDNA to identify inflammatory genes in nasal polyposis. *Am. J. Rhinol.* 21, 231-235.
- Fokkens W.J., van Druenen C., Geogalas C., Ebbens F. (2012) Role of fungi in pathogenesis of chronic rhinosinusitis: the hypothesis rejected. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 20, 19-23.
- Fritz S.B., Terrell J.E., Conner E.R., Kukowska-Latalo J.F., Baker J.R. (2003) Nasal mucosal gene expression in patients with allergic rhinitis with and without nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol.* 112, 1057-1063.
- Furukawa K., Harrison D.G., Saleh D., Shennib H., Chagnon F.P., Giaid A. (1996) Expression of nitric oxide synthase in the human nasal mucosa. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 153, 847-850.
- Garcia-Zepeda E.A., Rothenberg M.E., Ownbey R.T., Celestin J., Leder P., Luster A.D. (1996) Human eotaxin is a specific chemoattractant for eosinophil cells and provides a new mechanism to explain tissue eosinophilia. *Nat. Med.* 2, 449-456.
- Gosepath J., Brieger J., Lehr H.A., Mann W.J. (2005) Expression, localization, and significance of vascular permeability/vascular endothelial growth factor in nasal polyps. *Am. J. Rhinol.* 19, 7-13.
- Gosepath J., Mann W.J. (2005) Role of fungus in eosinophilic sinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 13, 9-13.
- Greisner W.A., Settupane G.A. (1996) Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy Asthma Proc.* 17, 283-286.
- Gurr P.A., Chakraverty A., Callanan V., Gurr S.J. (1996) The detection of *Mycoplasma pneumoniae* in nasal polyps. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 21, 269-273.
- Hadfield P.J., Rowe-Jones J.M., Mackay I.S. (2000) The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 25, 1, 19-22.
- Hajek M. (1896) Über die pathologischen Veranierungen der Siebbein-Knochen im Gefolge der entzündlichen Schleimhautperitrophie und her Nasepolypen. *Arch. Laryngol. Rhinol.* 4, 277-300.
- Hedman J., Kaprio J.E. (1999) Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int. J. Epidemiol.* 28, 717-720.
- Holbrook E.H., Brown C.L., Lyden E.R., Leopold D.A. (2005) Lack of significant correlation between rhinosinusitis symptoms and specific regions of sinus computer tomography scans. *American Journal of Rhinology* 19, 382-387.
- Jahnsen F.L., Haraldsen G., Aanesen J.P., Haye R., Brandtzaeg P. (1995) Eosinophil infiltration is related to increased expression of vascular cell adhesion molecule-1 in nasal polyps. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 12, 624-632.
- Jankowski R. (1996) Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol.* 116, 160-163.
- Jarzab B., Gubała E., Lange D. (2005) Mikromacierze DNA i profil ekspresji genów raka brodawkowatego tarczycy. *Enokrynol. Pol.* 56, 293-301.
- Jenkins J. (1932) Blockade theory of polyp formation. *Laryngoscope*, 42, 70-74.
- Jiang X.D., Li G.Y., Li L., Dong Z., Zhu D.D. (2011) The characterization of IL-17A expression in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *American Journal of Rhinology and Allergy* 25, 171-175.
- Johansson L., Akerlund A., Holmberg K., Melen I., Bende M. (2003) Prevalence of nasal polyps in adults: the Skövde population-based study. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 112, 625-629.
- Jones N.S. (2002) CT of the paranasal sinuses: a review of the correlation with clinical, surgical and histopathological findings. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences* 27, 11-17.
- Kakoi H.I., Hiraide F.A. (1987) A histological study of formation and growth of nasal polyps. *Acta Otolaryngol.* 103, 137-144.
- Kennedy D.W., Zinreich S.J., Rosenbaum A.E., Johns M.E. (1985) Functional endoscopic sinus surgery. Theory and diagnostic evaluation. *Arch. Otolaryngol.* 111, 576-582.
- Kern R. (1993) Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J. Allergy* 4, 483.
- Kim J., Hanley J.A. (2002) The role of woodstoves in the etiology of nasal polyposis. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 128, 682-686.
- Kim T.H., Lee J.Y., Lee H.M., Lee S.H., Cho W.S., Ju Y.H. i in. (2010) Remodelling of nasal mucosa in mild and severe persistent allergic rhinitis with special reference to the distribution of collagen, proteoglycans, and lymphatic vessels. *Clinical and experimental allergy. Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 40, 1742-1754.
- Klossek J.M., Neukirch F., Pribil C., Jankowski R., Serrano E., Chanal I. i in. (2005) Prevalence of nasal polyposis in France: A cross-sectional, case-control study. *Allergy* 60, 2, 233-237.
- Kowalski M.L., Lewandowska-Polak A., Woźniak J., Ptasińska A., Jankowski A., Wagrowska-Danilewicz M., Danilewicz M., Pawliczak R. (2005) Association of stem cell factor expression in nasal polyp epithelial cells with aspirin sensitivity and asthma. *Allergy* 60, 631-637.
- Kowalski M.L., Makowska J.S. (2006) Aspirin-exacerbated respiratory disease. An update on diagnosis and management. *Allergy Clin. Immunol. Int. - J. World Allergy Org.* 18, 140-149.
- Kowalski M.L., Pawliczak R., Woźniak J., Siuda K., Poniatowska M., Iwaszkiewicz J., Kornatowski T., Kaliner M.A. (2000) Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161, 391-398.
- Kozak F.K., Mahony J.B., Chernesky M.A., Newhouse M.T., Dolovich J., Hitch D.A., Rossman C.M. (1991) Nasal polyposis: in search of a viral etiology using DNA hybridization. *J. Otolaryngol.* 20, 404-407.
- Krajina Z. (1963) A contribution to the aetiopathogenesis of the nasal polyps. *Pract. Otorhinolaryngol. (Basel)* 25, 241-246.
- Krzeski A., Galewicz A., Chmielewski R., Kisiel M. (2011) Influence of cigarette smoking on endoscopic sinus surgery long-term outcomes. *Rhinology* 49, 577-582.
- Krzeski A., Gromek I. (2008) Zapalenia zatok przynosowych. *Via Medica, Gdańsk.*
- Kupczyk M., Kuna P. (1999) Rola leukotrienów w zapaleniu i leki przeciwleukotrienowe. *Pol. Merk. Lek.* 39, 85-93.
- Lackner A., Stammberger H., Buzina W., Freudenschuss K., Panzitt T., Schosteritsch S., Braun H. (2005) Fungi a normal content of human nasal mucus. *Am. J. Rhinol.* 19(2), 125-129.
- Larsen K., Tos M. (2002) The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol.* 122, 179-182.
- Larsen P.L., Tos M. (1989) Nasal polyps. Epithelium and goblet cell density. *Laryngoscope* 99, 1274-1280.
- Larsen P.L., Tos M. (1991) Origin of nasal polyps. *Laryngoscope* 101, 305-312.
- Larsen P.L., Tos M. (1996) Anatomic site of origin of nasal polyps. Endoscopic nasal and paranasal sinus surgery as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Am. J. Rhinol.* 10, 211-216.
- Larsen P.L., Tos M., Kuijpers W., van der Beek J.M. (1992) The early stages of polyp formation. *Laryngoscope* 102, 670-677.
- Leung R., Conley D., Kern R., Chandra R. (2011) OMC obstruction is not associated with adjacent sinus disease in chronic rhinosinusitis with polyps. *AJRA*, in press.

- Lewandowska-Polak A., Jędrzejczak-Czechowicz M., Makowska J.S., Jarzębska M., Jankowski A., Kowalski M.L. (2011) Lack of association between aspirin-triggered 15-hydroxyeicosatetraenoic acid release and mast cell/eosinophil activation in nasal polyps from aspirin-sensitive patients. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 21(7), 507-513.
- Li X., Meng J., Qiao X., Liu Y., Liu F., Zhang N. i in. (2010) Expression of TGF, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors in Chinese chronic rhinosinusitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125, 1061-1068.
- Liu Z., Kim J., Sypek J.P., Wang I-M., Horton H., Oppenheim F.G., Bochner B.S. (2004) Gene expression profiles in human nasal polyp tissues studied by means of DNA microarray. *J. Allergy Clin. Immunol.* 114, 783-790.
- Lockey R.F., Rucknagel D.L., Vanselow N.A. (1973) Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. *Ann. Intern. Med.* 78, 57-63.
- Lund V.J., Mackay I.S. (1993) Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 31, 183-184.
- Luxenberger W., Posch U., Berghold A., Hofmann T., Lang-Loidolt D. (2000) HLA patterns in patients with nasal polyposis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 257, 137-139.
- Marchand V., Tournier J.M., Chevillard M., Polette M., Beorchia A., Klossek J.M., Puchelle E. (1995) Identification of antileucoprotease in remodelled human adult nasal surface epithelium. *Eur. Respir. J.* 8, 15-21.
- Mastalerz M., Sanak M., Gawlewicz-Mroccka A., Gielicz A., Cmiel A., Szczeklik A. (2008) Prostaglandin E2 systemic production in patients with asthma with and without aspirin hypersensitivity. *Thorax* 63, 27-34.
- Matsukura S., Kokubu F., Kubo H., Tomita T., Tokunaga H., Kadokura M., Yamamoto T., Kuroiwa Y., Ohno T., Suzuki H., Adachi M. (1998) Expression of RANTES by normal airway epithelial cells after influenza virus A infection. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 18, 2, 255-264.
- Meltzer E.O., Hamilos D.L. (2011) Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin. Proc.* 86, 5, 427-443.
- Meyer J.E., Bartels J., Gorogh I., Sticherling M., Rudack C., Ross D.A., Maune S. (2005) The role of RANTES in nasal polyposis. *Am. J. Rhinol.* 19, 1, 15-20.
- Min Y.G., Jung H.W., Kim H.S., Park S.K., Yoo K.Y. (1996) Prevalence and risk factor of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 253, 435-439.
- Mladina R., Skitarelić N. (2010) Biofilm- the other name for the regular mucosal blanket. *Med. Hypotheses* 75, 4, 391-392.
- Molnar-Gabor E., Endreffy E., Rozsasi A. (2000) HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. *Laryngoscope* 110, 422-425.
- Moloney J., Oliver R. (1980) HLA antigens, nasal polyps and asthma. *Clin. Otolaryngol.* 5, 183-189.
- Mygind N. (1999) Advances in the medical treatment of nasal polyps. *Allergy* 54, (supl. 53), 12-16.
- Mygind N., Bretlau P., Sorensen H. (1974) Scanning electron microscopic studies of nasal polyps. *Acta Otolaryngol.* 78, 436-443.
- Nicholson R., Murphy G., Breathnach R. (1989) Human and rat malignant-tumor-associated mRNAs encode stromelysin-like metalloproteinases. *Biochemistry* 28, 5195-5203.
- Nonaka M., Nonaka R., Woolley K., Adelroth E., Miura K., Okhawra Y., Nakano K., O'Byrne P., Dolovich J. (1995) Distinct immunohistochemical localization of IL-4 in human inflamed airway tissues IL-4 localized to eosinophils in vivo and is released by peripheral blood. *J. Immunol.* 155, 3234-3244.
- Nonaka M., Pawankar R., Fukumoto A., Yagi T. (2002) Synergistic induction of eotaxin in fibroblasts by IL4 and LPS: modulation by TGF- β . *J. Allergy Clin. Immunol.* 109, (supl.1), 38-42.
- Nonaka M., Pawankar R., Saji F., Yagi T. (1999) Distinct expression of RANTES and GM-CSF by lipopolysaccharide in human nasal fibroblasts but not in other airway fibroblasts. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 119, 4, 314-321.
- Nonaka M., Pawankar R., Saji F., Yagi T. (1999) Eotaxin synthesis by nasal polyp fibroblasts. *Acta Oto-Laryngologica* 119, 816-820.
- Nouraei S.A., Elisay A.R., Dimarco A., Abdi R., Majidi H., Madani S.A. i in. (2009) Variations in paranasal sinus anatomy: implications for the pathophysiology of chronic rhinosinusitis and safety of endoscopic sinus surgery. *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery = Le Journal d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale* 38, 32-37.
- Otori J., Ushikai M., Sun D., Nishimoto K., Sagara Y., Fukuiwa T., Matsune S., Kurono Y. (2007) TNF- α upregulates VCAM-1 and NF- κ B in fibroblast from nasal polyps. *Auris Nasus Larynx* 34, 177-183.
- Orlandi R.R., Marple B.F., Georgelas A., Durtschi D., Barr L. (2009) Immunologic response to fungus is not universally associated with rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 141, 750-756.
- Pawankar R. (2003) Nasal polyposis: an update: editorial review. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 3, 1-6.
- Pawankar R. (2005) Mast cells in allergic airway disease and chronic rhinosinusitis. *Chem. Immunol. Allergy* 87, 111-129.
- Perić A., Vojvodić D., Vukomanović-Durdević B. (2012) Influence of allergy on clinical, immunological and histological characteristics of nasal polyposis. *B-ENT* 8(1), 25-32.
- Picado C. (2002) Aspirin intolerance and nasal polyposis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2(6), 488-493.
- Picado C. (2002) Aspirin-intolerant asthma: role of cyclo-oxygenase enzymes. *Allergy* 57, 58-60.
- Polzehl D., Moeller P., Riechelmann H., Perner S. (2006) Distinct features of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy* 61, 1275-1279.
- Ponikau J.U., Sherris D.A., Kern E.B., Homburger H.A., Frigas E., Gaffey T.A., Roberts G.D. (1999) The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin. Proc.* 74, 877-884.
- Position statement on nasal polyps (stanowisko grupy międzynarodowych ekspertów (1994) Fredensborg, Dania, 18-19.06.1994). *Rhinology* 32, 126-126.
- Ramis I., Lorente J., Roselló-Catafau J., Quesada P., Gelpi E., Bulbena O. (1996) Differential activity of nitric oxide synthase in human nasal mucosa and polyps. *Eur. Respir. J.* 9, 202-206.
- Rinia A.B., Kostamo K., Ebbens F.A., van Drunen C.M., Fokkens W.J. (2007) Nasal polyposis: a cellular-based approach to answering questions. *Allergy* 62, 348-358.
- Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B., Alon N., Rozmahel R., Grzelczak Z. i in. (1989) Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science (New York, NY)* Sep. 8, 245(4922), 1066-1073.
- Roca-Ferrer J., Garcia-Garcia F.J., Pereda J., Perez-Gonzalez M., Pujols L., Albid I., Mullol J., Picado C. (2011) Reduced expression of COXs and production of prostaglandin E(2) in patients with nasal polyps with or without aspirin-intolerant asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 128(1), 66-72.
- Rostkowska-Nadolska B., Kapral M., Fraczek M., Kowalczyk M., Gawron W., Mazurek U. (2011) A microarray study of gene expression profiles in nasal polyps. *Auris Nasus Larynx* 38, 58-64.
- Rostkowska-Nadolska B., Kapral M., Mazurek U., Gawron W., Bochnia M., Preś K. (2007) Profil ekspresji genów kodujących TGF- β 1 i jego receptory TGF β RI, TGF β RII i TGF β RIII w polipach nosa. *Otolaryngol. Pol.* 61(6), 944-950.
- Rostkowska-Nadolska B., Pośpiech L., Fortuna W., Szymaniec S., Międzybrodzki R., Gawron W., Latocha M. (2006) Ekspresja chemokiny RANTES w fibroblastach pochodzących z polipów nosowych; samoistna i po stymulacji lipopolisacharydami (LPS) i fitohematoksyną (PHA). *Otolaryngol. Pol.* 60(2), 143-147.

- Rugina M., Serrano E., Klossek J.M., Crampette L., Stoll D., Bebear J.P., Perrahia M., Rouvier P., Peynegre R. (2002) Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France; the ORL group experience. *Rhinology* 40(2), 75-79.
- Sacks P.L., Harvey R.J., Rimmer J., Gallagher R.M., Sacks R. (2012) Antifungal therapy in the treatment of chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. *Am. J. Rhinol. Allergy* 26(2), 141-147.
- Saleh D., Ernst P., Lim S., Barnes P.J., Giaid A. (1998) Increased formation of the potent oxidant peroxynitrite in the airways of asthmatic patients is associated with induction of nitric oxide synthase: effect of inhaled glucocorticoid. *FASEB J.* 12, 929-937.
- Sasama J., Sherris D.A., Shin S.H., Kephart G.M., Kern E.B., Ponikau J.U. (2005) New paradigm for the role of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 13, 2-8.
- Scapa V.I., Ramakrishnan V.R., Mudd P.A., Kingdom I.I. (2011) Upregulation of RANTES in nasal polyps from patients with cystic fibrosis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 1(3), 157-160.
- Schubert M.S. (2009) Allergic fungal sinusitis: pathophysiology, diagnosis and management. *Med. Mycol.* 47, (supl. 1), S.324-330.
- Serrano E., Neukirch F., Pribil C., Jankowski R., Klossek J.M., Chanal I. i in. (2005) Nasal polyposis in France: Impact on sleep and quality of life. *Journal of Laryngology & Otolology* 119, 7, 543-549.
- Seto H., Suzuki H., Shioda S. (2004) Immunohistochemical localization of eotaxin immunoreactivity in nasal polyps. *Acta Otolaryngol.* 553(supl.) 99-104.
- Settupane G.A. (1997) Epidemiology of nasal polyps. W: G.A. Settupane, V.J. Lund, J.M. Bernstein, M. Tos (red.), *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Providence: Oceaside Publications, 17-24.
- Settupane G.A., Chafee F.H. (1977) Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6037 patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 59, 17-21.
- Shen Y., Tang X.Y., Yang Y.C., Ke X., Kou W., Pan C.K. i in. (2011) Impaired balance of Th17/ in patients with nasal polyposis. *Scand. J. Immunol.* 74, 176-185.
- Shin S.H., Lee S.H., Jeong H.S., Kita H. (2003) The effect of nasal polyp epithelial cells on eosinophil activation. *Laryngoscope* 113, 1374-1377.
- Shin S.H., Park J.Y., Jeon C.H., Choi J.K., Lee S.H. (2000) Quantitative analysis of eotaxin and RANTES messenger RNA in nasal polyps: Association of tissue and nasal eosinophils. *Laryngoscope* 110(8), 1353-357.
- Shin S.H., Ponikau J.U., Sherris D.A., Congdon D., Frigas E., Homburger H.A., Swanson M.C., Gleich G.J., Kita H. (2004) Chronic rhinosinusitis: an enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. *J. Allergy Clin. Immunol.* 114, 1369-1375.
- Stammberger H. (1995) Zur Therapie der „Polyposis nasi“. *Allergologie* 18, 119-120.
- Stammberger H., Wolf G. (1988) Headaches and sinus disease: the endoscopic approach. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 97, (supl.134), 3-23.
- Stephenson J. (1999) Lab-on-a-chip shows promise in defining and diagnosing cancers. *JAMA* 282, 1801-1802.
- Sun Y., Zhou B., Wang C., Huang Q., Zhang Q., Han Y. i in. (2012) Clinical and histopathologic features of biofilm-associated chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chinese patients. *Chinese Medical Journal* 125, 6, 1104-1109.
- Szczeklik A. (1995) Prostaglandin E2 and aspirin-induced asthma. *Lancet* 345, 1056.
- Szczeklik A., Gryglewski R.J., Czerniawska-Mysik G. (1975) Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesic to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *BMJ* 1, 67-69.
- Szczeklik A., Nelson H.S. (1999) Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 104, 5-13.
- Szczeklik A., Niżankowska E., Duplaga M. (2000) Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *The European Respiratory Journal* 16, 432-436.
- Szczeklik A., Sanak M. (2002) The role of COX-1 and COX-2 in asthma pathogenesis and its significance in the use of selective inhibitors. *Clin. Exp. Allergy* 32, 339-342.
- Szczeklik A., Stevenson D.D. (2003) Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 111, 913-921.
- Tos M. (1989) *Ethiopatogenesis of nasal polyps*. W: D. Passali (red.), *Nose and eustachian tube*. Roma: CIC Edizioni Internazionali 45-62.
- Tos M. (1990) The pathogenetic theories on nasal polyps. *Am. J. Rhinol.* 4, 51-56.
- Tos M., Larsen P.L. (2001) *Nasal polyps: origin, etiology, pathogenesis and structure*. W: D.W. Kennedy (red.), *Diseases of the Sinuses. Diagnosis and Management*. Hamilton, London: B.C. Decker Inc
- Tos M., Mogensen C. (1977) Pathogenesis of nasal polyps. *Rhinology* 15, 87-95.
- Van Bruaene N., Perez-Novo C.A., Basinski T.M., Van Zele T., Holtappels G., De Ruyck N. i in. (2008) T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 121, 1435-1441.
- Van Cauwenberge P., Ingels K. (1996) Effects of viral and bacterial infection on nasal and sinus mucosa. *Acta Otolaryngol.* 116, 316-321.
- Van der Vliet A., Eiserich J.P., Shigenaga M.K., Cross C.E. (1999) Reactive nitrogen species and tyrosine nitration in the respiratory tract: epiphenomena or a pathobiologic mechanism of disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160, 1-9.
- Van Zele T., Claeys S., Gevaert P., van Maele G., Holtappels G., Cauwenberger P. i in. (2006) Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators, *Allergy* 61, 1280-1289.
- Wagenmann M., Naclerio R.M. (1992) Complications of sinusitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 90, 552-554.
- Wang L.F., Chien C.Y., Chiang F.Y., Chai C.Y., Tai C.F. (2012) Correlation between matrix metalloproteinase 2 and 9 expression and severity of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Am. J. Rhinol. Allergy* 26(1), e1-4.
- Wang X., Dong Z., Zhu D.D., Guan B. (2006) Expression profile of immune-associated genes in nasal polyps. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 115, 450-456.
- Wilson R., Cole P.J. (1988) The effect of bacterial products on ciliary function. *Am. Rev. Respir. Dis.* 138, 549-553.
- Yonge E.S. (1907) Observations on the determining cause of the formation of nasal polypi. *Brit. Med. J.* 12, 964-968.
- Yoshifuku K., Matsune S., Ohori J., Sagara Y., Fukuiwa T., Kurono Y. (2007) IL-4 and TNF-alpha increased the secretion of eotaxin from cultured fibroblasts of nasal polyps with eosinophil infiltration. *Rhinology* 45(3), 235-241.
- Yoshimura T., Moon T.C., St. Laurent C.D., Puttagunta L., Chung K., Wright E., Yoshikawa M., Moriyama H., Befus A.D. (2012) Expression of nitric oxide synthases in leukocytes in nasal polyps. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 108(3), 172-177.
- Zernotti M.E., Angel Villegas N., Roques Revol M., Baena-Cagnani C.E., Arce Miranda J.E., Paredes M.E., Albasa I., Paraje M.G. (2010) Evidence of bacterial biofilms in nasal polyposis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 20(5), 380-385.
- Zhang N., Gevaert P., van Zele T., Perez-Novo C., Patou J., Holtappels G., van Cauwenberge P., Bachert C. (2005) An update on the impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis. *Rhinology* 43(3), 162-168.
- Zinreich S.J., Mattox D.E., Kennedy D.W., Chisholm H.L., Diffley D.M., Rosenbaum A.E. (1988) Concha bullosa: CT evaluation. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 12, 778-784.
- Ziora D., Misiólek M. (2009) Pomiar stężenia tlenu azotu w diagnostyce chorób dróg oddechowych. W: A. Krzeski (red.), *Diagnostyka rylogiczna*. Kraków Wyd. Medycyna Praktyczna 121-124.

X JUBILEUSZOWE FORUM RYNOLOGICZNE

Warszawa, 6–7 grudnia 2013

KOMUNIKAT I



prof. **Thomas J. McDonald** – gość honorowy
prof. **Eugene B. Kern** – gość honorowy

prof. **Colin L.W. Driscoll** – otologia
dr **Grant S. Hamilton** – chirurgia plastyczna twarzy
dr **Kerry D. Olsen** – chirurgia głowy i szyi
dr **John F. Pallanch** – rynologia
dr **Dana M. Thompson** – laryngologia dziecięca

organizatorzy:

KLINIKA OTOLARYNGOLOGII
WYDZIAŁ LEKARSKO-DENTYSTYCZNY
WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
Kierownik – prof. dr med. **Antoni Krzeski**

RYNOLOGIA POLSKA
STOWARZYSZENIE
Prezes – prof. dr med. **Antoni Krzeski** (Warszawa)

SEKCJA RYNOLOGII i CHIRURGII PLASTYCZNEJ TWARZY PTORL-ChGiS
Przewodniczący – prof. dr med. **Wojciech Golusiński** (Poznań)

informacje:

www.forumrynologiczne.pl

✓ **ZAREZERWUJ TEN TERMIN**

✓ **POINFORMUJ SWOICH PRZYJACIÓŁ**

syllabus
rynologiczny

Chirurgia, sen i oddychanie

V Konferencja Międzynarodowego Stowarzyszenia Chirurgów Snu
22-25 marca 2012, Wenecja (Włochy)

Sprawozdanie

Tytuł brzmi trochę jak zagadka: które ze słów nie pasuje do pozostałych? Prawdopodobnie większość odpowiedziałaby, że „chirurgia”. Sen i oddychanie to czynności fizjologiczne i ani snu, ani oddychania zoperować nie można. Tymczasem konferencja o takim właśnie tytule (*Surgery, Sleep & Breathing*) odbyła się w ostatnich dniach marca tego roku w Wenecji. Była to już piąta konferencja Międzynarodowego Stowarzyszenia Chirurgów Snu (International Surgical Sleep Society) – i oczywiście nie chodzi tutaj o neurochirurgię podwzgórza, ale o zabiegi stosowane w leczeniu zaburzeń oddychania podczas snu.

Organizatorami byli prof. Claudio Vicini i prof. Giovanni Sorrenti (Włochy), prof. B. Tucker Woodson (USA), prof. Nico De Vries (Holandia) oraz prof. Kenny Pang (Singapur).

Obrady odbywały się w Centrum Konferencyjnym Laguna Palace w Wenecji.

Dzień pierwszy był poświęcony operacjom podniebienia miękkiego w zaburzeniach oddychania w czasie snu. Dużo czasu poświęcono zagadnieniom praktycznym wykonywanych zabiegów i właściwej kwalifikacji pacjentów. Podnoszono kwestię wykonywania endoskopii górnych dróg oddechowych we śnie farmakologicznym. Przedstawiono w związku z tym różne typy klasyfikacji zwężeń. Debatowano głównie na temat klasyfikacji NOHL (ang. *nose, oropharynx, hypopharynx, larynx*) i VOTE (ang. *velum, oropharynx, tongue, epiglottis*). Obie mają swoje wady i zalety. Z rynologicznego punktu widzenia istotna jest ocena drożności nosa uwzględniona w klasyfikacji NOHL, opisanej w 2007 roku przez prof. Claudia Viciniego i współpracowników.

Aspektowi prawidłowej drożności nosa w zaburzeniach oddychania w czasie snu po-

święcony był wykład prof. Kenny'ego Panga. Wykazał on istotną rolę zabiegów poprawiających drożność nosa w kompleksowym podejściu do leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu. Przedstawił zarówno procedury rynoplastyczne, jak i prostsze zabiegi na małżowinach nosowych dolnych przy użyciu narzędzi wysokoobrotowych lub radiochirurgii. W dyskusji prof. Klaus Vogt przypomniał o udziale rynomanometrii w diagnostyce drożności nosa. Podkreślano, że skuteczność operacji na podniebieniu miękkim zależy w dużym stopniu od właściwej klasyfikacji pacjentów, a jej skuteczność może się wahać w bardzo szerokich granicach od 8 do 80%. Stąd wynika konieczność ujednolicenia niekiedy w dużym stopniu subiektywnych metod diagnostycznych i systemów klasyfikacji. Pozwoli to lepiej oceniać skuteczność wykonywanych zabiegów i porównywać wprowadzane modyfikacje.

Kolejny dzień rozpoczął się od sprawdzenia, jak naprawdę skuteczne jest stosowanie protezy powietrznej – CPAP (ang. *continuous positive airway pressure*). Było to konieczne w celu porównania ze skutecznością metod zabiegowych. Referaty przedstawili doktorzy M.J.L. Ravesloot z Holandii i B. Stuck z Niemiec. Co się okazało? Po zastosowaniu prostych metod matematycznych wyliczono, że skuteczność stosowania protezy powietrznej w warunkach domowych różni się, i to dość znacząco, od uzyskiwanej w warunkach szpitalnych. Wskaźnik bezdechów i sptyceń oddychania (ang. *apnoe hypopnea index* – AHI), który po zastosowaniu aparatu CPAP w laboratorium snu spada poniżej 5, po powrocie do domu wzrasta do 12. Wynika to głównie z braku idealnej współpracy ze strony pacjenta, który aparat CPAP powinien stosować każdej nocy od mo-

mentu zaśnięcia do obudzenia. Leczenie chirurgiczne nie wymaga aż takiego zaangażowania w samą terapię ze strony pacjenta. Oczywiście, co także podkreślano, istotne jest utrzymywanie właściwej masy ciała, gdyż jest to także istotny czynnik rokowniczy ostatecznego efektu leczenia zabiegowego. W skrajnych przypadkach otyłości do arsenału metod dołącza się chirurgia bariatryczna.

Jak więc przedstawiono, dla chirurgicznego leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu pozostaje szerokie pole do działania. Oprócz właściwej kwalifikacji pacjentów pozostaje jeszcze dyskutowana kwestia oceny wyników leczenia. Obecnie „złotym standardem” pozostaje polisomnografia z głównym wskaźnikiem AHI. Obserwuje się jednak dysproporcję pomiędzy subiektywnymi odczuciami pacjentów po operacjach a kontrolnymi wynikami polisomnografii. Zwykle czują się oni znacznie lepiej niż pokazuje AHI. Poprawia się też ich jakość życia mierzona standaryzowanymi kwestionariuszami. Zagadnienie to wymaga dalszych perspektywnych badań i być może nowych narzędzi badawczych.

W dyskusjach przewijały się także kwestie finansowania poszczególnych badań diagnostycznych i terapii. Dzięki różnorodności systemów ubezpieczeń w różnych krajach można było usłyszeć ciekawe odpowiedzi, jak sobie radzić w czasach kryzysu.

Zaprezentowano także nowinki techniczne. Jedną z nich było urządzenie, którego zadaniem jest oduczenie pacjenta spania na wznak. W momencie kiedy pacjent kładzie się na plecach, urządzenie wibruje i zmusza do zmiany pozycji. Stosowane jest u pacjentów z zaburzeniami oddychania w czasie snu zależnymi od pozycji ciała. Zaprezentowano również interesujące urządzenie – stymulator nerwu podjęzykowego. Prace nad nim są już na etapie badań klinicznych. Prowadzą je trzy firmy, a prezentowane przez uczestników panelu wyniki wydają się obiecujące. Generalną zasadą tego urządzenia jest pobudzenie bodźcem elektrycznym nerwu podjęzykowego. Skutkiem jest wysunięcie języka, a przez to zwiększenie przestrzeni gardła dolnego i swobodniejszy przepływ powietrza.

Ostatni dzień był poświęcony głównie redukcji masy języka i operacjom na gardle dolnym. Zaprezentowano wykorzystanie robota *Da Vinci* do tego typu zabiegów. Zastąpiono w ten sposób dostęp otwarty na endoskopowy w rozległych zabiegach na gardle dolnym i języku. W trakcie przerwy przedstawiciel producenta udostępnił model pokazowy robota z modułem treningowym i uczestnicy konferencji mieli moż-



Miejsce obrad nocą.



Uczestnicy konferencji. Od lewej: prof. Karl Hörmann (prezydent Niemieckiej Akademii Otorynolaryngologii), prof. B. Tucker Woodson (przewodniczący Międzynarodowego Stowarzyszenia Chirurgów Snu) i autor niniejszego sprawozdania.

liwość przetestowania własnej sprawności manualnej w wirtualnym polu operacyjnym. Do działań na języku nie zawsze potrzebny jest tak wysublimowany i drogi sprzęt. Prezentowano także inne zabiegi: endoskopową redukcję masy języka za pomocą urządzeń wysokoobrotowych, radiochirurgii, wszczepiania implantów. Większość tych „mniejszych” zabiegów wchodziła w skład kompleksowego podejścia do drożności górnych dróg oddechowych.

Podsumowując, można stwierdzić, że chirurgiczne podejście „pasuje” do snu i oddychania. Patologie laryngologiczne i odmiany anatomiczne budowy górnych dróg oddechowych są podstawową przyczyną zaburzeń oddychania podczas snu. W ocenie skuteczności leczenia oprócz wyliczeń z polisomnografii należy także brać pod uwagę satysfakcję pacjenta i jakość jego życia. Metody leczenia chirurgicznego, odpowiednio dobrane do pacjenta, stają się poważną konkurencją dla protezy powietrznej i skuteczną alternatywą leczenia.

dr Tomasz Grochowski

Warszawa, marzec 2012 r.

XXIV Kongres Europejskiego Towarzystwa Rynologicznego Tuluza (Francja), 17-21 czerwca 2012 r.

Sprawozdanie

XXIV Kongres Europejskiego Towarzystwa Rynologicznego (The European Rhinologic Society, ERS) i XXIX Międzynarodowe Sympozjum Zakażeń i Alergii Nosa (The International Symposium on Infection and Allergy of the Nose, ISIAN) odbyły się 17–21 czerwca 2012 r. w Tuluzie (Francja). Obrady, w których wzięło udział ponad 600 uczestników z całego świata, zorganizowano w modernistycznym Centrum Kongresowym Pierre-Baudis. Tematyka wykładów, obrad okrągłego stołu i warsztatów tematycznych, odbywających się jednocześnie w 13 salach, obejmowała zagadnienia patofizjologii, diagnostyki i leczenia schorzeń zapalnych, chorób nowotworowych, technik obrazowania, rynologii dziecięcej, chirurgii rekonstrukcyjnej i plastycznej twarzy. Duża grupa wykładów dotyczyła zagadnień wewnątrznosowej chirurgii podstawy czaszki i endoskopowej neurochirurgii. Te zaawansowane techniki operacyjnie nierozdzielnie wiążą się z wykorzystaniem najnowszych technologii w medycynie, co także znalazło swoje odzwierciedlenie w tematyce wystąpień prezentowanych w Tuluzie.

Uroczystość otwarcia kongresu odbyła się w Auditorium St Exupery. Uczestników konferencji przywitał prof. Elie Serrano, prezydent kongresu.

Podczas uroczystości przedstawiono osoby, którym przyznano członkostwo honorowe Europejskiego Towarzystwa Rynologicznego, oraz wyróżnione najlepsze prace badawcze z zakresu rynologii. Zakończeniem części oficjalnej był koktajl powitalny nazwany przez organizatorów „Ice Breaking Reception”. „Łamanie lodów” pomiędzy uczestnikami kongresu przebiegło w miłej atmosferze i w wielu przypadkach miało ciąg dalszy już poza Centrum Kongresowym, w miłych lokalach pięknej starówki Tuluzi.

Następnego dnia o godzinie 9 rozpoczęły się wykłady, m.in. profesorów: Kennedy’ego, Stammbergera, Jankowskiego, Carrau, Lacroix, Vlamnicka, Łopatina, niestety jednocześnie we wszystkich 13 salach. Słuchacze stanęli przed trudnym wyborem tematów i wykładowców. Te często bardzo niełatwe decyzje towarzyszyły uczestnikom kongresu do samego jego zakończenia. W czasie gdy prof. Kennedy przedstawiał wizję rozwoju i przyszłości rynologii pod znamienym tytułem: „Rhinology in 2020: what should we expect?”, prof. Stammberger oma-

wiał anatomię, patofizjologię i założenia chirurgii kompleksu ujściowo-przewodowego, prof. Jankowski analizował rozwój filogenetyczny twarzoczaszki, a prof. Carrau ewolucję koncepcji rekonstrukcji chirurgicznej podstawy czaszki.

Wykłady o tematyce chirurgicznej dotyczyły zarówno problemów związanych z rynologicznymi technikami wewnątrznosowymi, jak i chirurgii plastycznej i rekonstrukcyjnej oraz przynosowych operacji wewnątrzczaszkowych i podstawy czaszki.

Podczas licznych wykładów oraz innych form prezentacji słuchacze mogli zapoznać się z aktualnym spojrzeniem ekspertów na wszystkie zagadnienia istotne zarówno dla lekarzy praktyków, jak i specjalistów zajmujących się niekiedy bardzo hermetycznymi enklawami wiedzy, wchodzącymi w zakres szeroko pojętej rynologii.

Jak zawsze na kongresach Europejskiego Towarzystwa Rynologicznego niezwykle dokładnie analizowano wszelkie zagadnienia związane z przyczynami, patomechanizmami, diagnostyką i postępowaniem terapeutycznym w zapaleniu zatok przynosowych. Kanwą większości tych wystąpień była wydana kilka miesięcy wcześniej najnowsza wersja EPOS 2012 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012). Wśród zmian w EPOS 2012 w porównaniu z dokumentem z 2007 roku można zauważyć wyodrębnienie definicji przewlekłego zapalenia zatok przynosowych u dzieci, w której miejsce zaburzeń węchu (tak trudnych do stwierdzenia u najmłodszych pacjentów) zajęło nowe kryterium rozpoznania, jakim jest kaszel. Kaszel stał się zatem jednym z głównych objawów przewlekłego zapalenia zatok u dzieci obok zaburzeń drożności nosa/wydzieliny w nosie i bólu/rozpiekania w obrębie twarzy. Wśród wielu czynników istotnych w patogenezie zapaleń zatok przynosowych w najnowszej wersji EPOS podkreśla się miejscowe zaburzenia odpowiedzi immunologicznej błony śluzowej nosa i zatok przynosowych na czynniki środowiskowe (jest to tzw. hipoteza bariery immunologicznej w rozwoju przewlekłego zapalenia zatok przynosowych). Dokument EPOS 2012 zawiera także najnowsze wytyczne, dotyczące leczenia ostrego i przewlekłych zapaleń zatok przynosowych, wśród których na uwagę zasługują zwłaszcza rekomendacje negatywne, których w EPOS 2007 nie było. Rekomendacje negatywne, czyli wskazanie, aby danego rodzaju terapii NIE stosować, otrzymały np. miej-

scowe i doustne leki przeciwgrzybicze w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych zarówno bez polipów nosa, jak i z polipami, oraz preparaty antyleukotrienowe w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok z polipami nosa.

Pierwszego dnia, 18 czerwca, odbyła się ERS Junior Session prezentująca dokonania najmłodszych uczestników kongresu. Sesja była współprowadzona przez dr. Piotra Skarżyńskiego z Międzynarodowego Centrum Słuchu i Mowy w Kajetanach, który na poprzednim kongresie ERS w 2010 roku w Genewie został wybrany wiceprzewodniczącym powołanego wówczas Stowarzyszenia Młodych Rynologów.

Kolejne dni upływały uczestnikom na pracownym wyszukiwaniu w programie kongresu tematyki i wykładowców najbardziej przez nich oczekiwanych, dokonywaniu trudnych niekiedy wyborów, polegających na podejmowaniu decyzji, na którą salę należy się udać i czyje wystąpienie zasługuje na pierwszeństwo. O skali trudności tych wyborów może świadczyć lista wykładowców i uczestników paneli i warsztatów. Oprócz poprzednio wymienionych byli nimi: J. Palmer, B. Senior, V. Lund, R. Mladina, R. Kamel, D. Simmen, A. Stamm, W.J. Fokkens, P. Palma, G. Rettinger, P. Castelnuovo, C. Bachert, J. Ponikau i wielu innych.

Nie sposób w sprawozdaniu przedstawić wszystkich godnych upublicznienia doniesień, niemniej jednak kilka z nich, reprezentujących różne działy rynologii, zostanie krótko omówionych.

Kolonizacja zatok biofilmami bakteryjnymi stanowi nadal wyzwanie z uwagi na trudności ze znalezieniem skutecznej metody ich eradykacji. Obecnie wydaje się, że najbardziej skutecznym sposobem postępowania jest mechaniczne usuwanie struktur biofilmów solą fizjologiczną z dodatkiem antybiotyków, leków steroidowych i surfaktantów. Na podstawie tej koncepcji terapii prof. Palmer przedstawił algorytm postępowania w przypadku przewlekłego zapalenia zatok wywołanego biofilmami.

Czym dla chirurga operującego zatoki przynosowe techniką endoskopową lub mikroskopową są pooperacyjne zrosty, wiedzą wszyscy, którzy zajmują się tym działem rynologii. Poszukując rozwiązania tego problemu, prof. Kennedy przedstawił wyniki prac badawczych dokumentujących skuteczność zastosowania implantu PROPEL umieszczanego w obrębie sitowia w celu zmniejszenia ryzyka powstawania zrostów pooperacyjnych w tej przestrzeni oraz w okolicy naturalnych ujść zatok, zwłaszcza zatoki czołowej. Produkt ten nie jest jeszcze dostępny na rynku, ale wyniki badań oceniających jego skuteczność są bardzo obiecujące.

Prof. Kamel zaproponował nową klasyfikację zaawansowania brodawczaka odwróconego,

której najistotniejszym elementem jest określenie okolicy będącej punktem wyjściowym rozwoju nowotworu. Określenie stopnia zaawansowania według tej klasyfikacji warunkuje metodę postępowania terapeutycznego i skuteczność leczenia. Prof. Simmen przedstawił algorytm postępowania w przypadkach krwawienia z nosa. Jednym z istotnych elementów postępowania w zaopatrywaniu tych krwawień jest embolizacja naczyń tętnicznych bezpośrednio zaopatrujących potencjalne miejsca krwawienia, a endoskopowa koagulacja tętnic klinowo-podniebiennej i sitowej przedniej cechuje się dużą skutecznością i bezpieczeństwem.

Polskę na kongresie reprezentowali rynolodzy z Warszawy, Opola i Krakowa, którzy przedstawili dziesięć prac formie plakatów.

Zakończenie kongresu rozpoczęło jednocześnie dwuletni okres przygotowań do kolejnego, XXV Kongresu Europejskiego Towarzystwa Rynologicznego, który odbędzie się w roku 2014 w Amsterdamie.

dr hab. med. Paweł Stręk, prof. CM UJ
dr med. Iwona Gromek
dr med. Roman Głowacki

czerwiec 2012

ŚWIATOWE CENTRUM SŁUCHU
Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu

20-22 lutego 2013 r. • Kajetany

5 MIĘDZYNARODOWY KURS

CHIRURGII ENDOSKOPOWEJ ZATOK

Przewodniczący
Prof. dr hab. n. med. Horvák Skarżyński
Instytut Rynologii i Rynologii Słuchu, Warszawa

Wykładowcy
Prof. Hans Rudolf Frieser
Centrum Otorinolaryngologii, Klinika Hirslanden, Zurich, Szwajcaria
Prof. Piero Nicolai
Klinika Otorinolaryngologii Uniwersytetu w Trieste, Włochy
Prof. Sergey Pulhlik
Katedra Otorinolaryngologii, Narodowy Uniwersytet Medyczny, Gdansk, Polska
Prof. Paweł Stręk
Katedra Otorinolaryngologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków
Prof. Francesco Serra
Alergia-Centrum i Rynologiczne, Ospital Mediterraneo, Alery, Grecja

Program naukowy Kursu obejmuje

- Część teoretyczną: wykłady uznanych ekspertów w dziedzinie rynologii oraz prezentacje technik chirurgicznych na podstawie studiów przypadków
- Część praktyczną: ćwiczenia zaawansowanych procedur chirurgicznych na modelach i rzeczywistych preparatach głaz

Na część praktyczną Kursu jest 18 miejsc, przy ich przyznawaniu zostanie uwzględniona kolejność zgłoszeń oraz przesłane dotychczasowe w chirurgii zatok. Uczestnicy części teoretycznej będą mieli możliwość obserwowania wszystkich wykonywanych procedur.

Więcej informacji na stronie www.rynochirurgia.dpx.org.pl

Kontakt:
Światowe Centrum Słuchu Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu
Kajetany, ul. Młyna 17, 05-520 Nadarzyn • info@hpa.org.pl

Przy wsparciu: