

magazyn OTORYNO- LARYNGOLOGICZNY

KWARTALNIK ● KWIECIEŃ – CZERWIEC 2010 ● TOM IX ● ZESZYT 2

syllabus rynologiczny – dodatek

No **34**

- ZAPALENIE KOŚCI W PRZEBIEGU
PRZEWLEKŁYCH ZAPALEŃ ZATOK PRZYNOSOWYCH
dr med. Anna Tuszyńska
- ALERGIA NA LEKI
dr med. Agnieszka Krauze
- ZESPÓŁ CHOREGO BUDYNKU
– problem w praktyce laryngologicznej?
dr med. Tomasz Wittczak



prof. dr hab. med. Henryk Czarnecki

W N U M E R Z E

TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE

prof. dr hab. med. Henryk Czarnecki 42
dr med. Stanisław Zabłocki

ZAPALENIE KOŚCI W PRZEBIEGU PRZEWLEKŁYCH
ZAPALEŃ ZATOK PRZYNOSOWYCH 45
dr med. Anna Tuszyńska

ALERGIA NA LEKI..... 60
dr med. Agnieszka Krauze

ZESPÓŁ CHOREGO BUDYNKU
– problem w praktyce laryngologicznej?.....66
dr med. Tomasz Wittczak

syllabus rymologiczny – dodatek

Komitet redakcyjny:

redaktor naczelny – prof. dr hab. med. Antoni Krzeski
sekretarz redakcji – dr med. Agnieszka Strzembosz
redaktor – mgr Dorota Polewicz

Patronat naukowy:

Katedra i Klinika Otolaryngologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Rada naukowa:

przewodniczący:

– prof. zw. dr hab. med. Grzegorz Janczewski

członkowie:

- prof. zw. dr hab. med. Teresa Goździk-Żołnierkiewicz
- prof. dr hab. med. Stanisław Biń
- prof. dr hab. med. Wojciech Golusiński
- prof. dr hab. med. Elżbieta Hassmann-Poznańska
- prof. dr hab. med. Dariusz Jurkiewicz
- prof. dr hab. med. Barbara Maniecka-Aleksandrowicz
- prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk
- prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz
- prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska
- dr hab. med. Ewa Osuch-Wójcikiewicz

Opracowanie graficzne: M-art, Jolanta Merc

© Wydawca: eRejestracja Skw. Wyszyńskiego 5/49 01-015 Warszawa

Adres korespondencyjny: Magazyn Otolaryngologiczny
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 Otolaryngologicznym. Magazyn Otolaryngologiczny przeznaczony jest wyłącznie dla lekarzy, którzy posiadają uprawnienia do wystawiania recept.

Fotografia na okładce – patrz strona 42.

*Głęboko poruszeni
i zasmuceni tragedią,
która miała miejsce w Smoleńsku
10 kwietnia 2010 roku,
żegnamy*

Pana

***Lecha Aleksandra Kaczyńskiego**
Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej,*

Panią

***Marię Helenę Mackiewicz-Kaczyńską**
Jego Małżonkę,*

Pana

***Ryszarda Kaczorowskiego**
ostatniego Prezydenta
Rzeczypospolitej Polskiej
na Uchodźstwie*

oraz

***wszystkich naszych Rodaków,**
którzy zginęli w tej katastrofie lotniczej.*

CZEŚĆ ICH PAMIĘCI.

*Rodzinom i Bliskim Zmarłych
składamy wyrazy współczucia.*

Prof. Antoni Krzeski

wraz z zespołem redakcyjnym

Magazynu Otolaryngologicznego

Warszawa, kwiecień 2010



Zdjęcie – Artur Reszko, PAP

RYSZARD KACZOROWSKI (1919–2010)

ostatni Prezydent Rzeczypospolitej Polskiej na Uchodźstwie





prof. LECH ALEKSANDER KACZYŃSKI (1949–2010)

Prezydent Rzeczypospolitej Polskiej



TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE

HENRYK CZARNECKI (1922–1990)

Henryk Czarnecki urodził się 11 września 1922 r. w Warszawie w rodzinie inteligentnej jako syn Leonarda i Heleny. W 1933 r. rozpoczął naukę w warszawskim Gimnazjum i Liceum im. Joachima Lelewela, które ukończył świadectwem dojrzałości w czerwcu 1939 r. W czasach gimnazjalnych należał do organizacji sportowych. Studia lekarskie odbył w czasach okupacji niemieckiej w latach 1940-1944 na Wydziale Lekarskim Tajnego Uniwersytetu Warszawskiego, dyplom lekarza uzyskał 17 czerwca 1946 r. na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Warszawskiego. Podczas okupacji pracował w klinikach (wówczas oddziałach) Szpitala Dzieciątka Jezus w Warszawie. Należał do Armii Krajowej i był zaprzysiężony pod pseudonimem „Hetmanin” w zgrupowaniu „Gustaw”. Od pierwszego dnia Powstania Warszawskiego, będąc studentem V roku medycyny, pracował w szpitaliku u zbiegu ulic Lwowskiej i Koszykowej. 17 sierpnia 1944 r. brał udział w szturmie na gmach Pasty, doznając ogólnej kontuzji i uszkodzenia lewej nogi. Przez kilka tygodni leczył się w szpitalu urzędowym w budynku Wydziału Architektury PW. Od połowy września pracował na wysuniętych placówkach powstańczej służby zdrowia. W dniu kapitulacji Powstania opiekował się z chirurgiem Tadeuszem Wagnerem ponad pięciuset rannymi na ul. Nowogrodzkiej. W październiku został wypędzony z rannymi do Milanówka. W Milanówku towarzyszył prof. Antoniemu Dobrzańskiemu, który podczas powstania umieścił w tym podwarszawskim osiedlu dobytek, część biblioteki Kliniki Otolaryngologicznej i chorych. Wyprawił się z Milanówka do zniszczonej stolicy i z piwnicy szpitala przy ul. Nowogrodzkiej, gdzie znajdowała się biblioteka naukowa Kliniki, przeniósł do Milanówka wiele wartościowych książek. Okazał profesorowi pomoc w przewiezieniu wyposażenia Kliniki z Milanówka do Warszawy. W otwartej 17 lutego 1945 r. w Szpitalu Dzieciątka Jezus Klinice Otolaryngologicznej UW objął stanowisko asystenta,



a od połowy 1946 r. – starszego asystenta. W 1948 r. uzyskał stopień doktora medycyny na Wydziale Lekarskim UW na podstawie pracy pt. „*O zachowaniu się krwi obwodowej w przebiegu twardzieli*”. W 1949 r. został powołany do wojska i po odbyciu kursu przeszkolenia oficerów w Wojskowym Centrum Wyszkożenia Medycznego w Łodzi skierowany w stopniu porucznika na stanowisko ordynatora Oddziału Laryngologicznego Wojskowego Szpitala Rejonowego w Lublinie, gdzie równocześnie pełnił obowiązki st. asystenta Kliniki Otolaryngologicznej Akademii Medycznej. Od 1951 r. był ordynatorem Oddziału Otolaryngologicznego Wojskowego Szpitala Okręgowego w Warszawie. W 1954 r. został specjalistą II stopnia otolaryngologii. Po opuszczeniu wojska, w 1956 r. objął stanowisko adiunkta Kliniki Otolaryngologicznej Studium Doskonalenia i Specjalizacji Kadr Lekarskich w Warszawie. W 1961 r. został ponownie powołany do wojska na stanowisko ordynatora Oddziału Otolaryngologicznego II Centralnego Szpitala Klinicznego Wojskowej Akademii Medycznej im. gen. dyw. Bolesława Szareckiego w Warszawie, przy ul. Szaserów 123. W 1964 r. został kierownikiem Kliniki Otolaryngologicznej II Centralnego Szpitala Klinicznego WAM, następnie przemianowanego na Instytut, a później na Centrum Kształcenia Podyplomowego

WAM. W 1963 r. habilitował się na Wydziale Lekarskim WAM w Łodzi na podstawie rozprawy „*Badania morfologiczne, histochemiczne i metabolizmu oddechowego nad wartością skóry używanej do wolnych przeszczepów w operacjach poprawiających słuch*”. Tytuł profesora nadzwyczajnego otrzymał w 1969 r., a profesora zwyczajnego w 1976 r. Od roku 1964 był naczelnym otolaryngologiem Wojska Polskiego, od 1965 r. – przewodniczącym Komisji ds. Specjalizacji w Otolaryngologii, od 1967 r. przewodniczącym Komisji do Walki z Hałasem i Urazem Akustycznym w Służbie Zdrowia Wojska Polskiego, a od 1975 r. członkiem Instytutu Narządu Zmysłów Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Łodzi, członkiem Rady Wydziału Lekarskiego WAM w Łodzi (1963-1964), członkiem Rady Naukowej Centrum Kształcenia Podyplomowego WAM w Warszawie (1964-1986) oraz członkiem Rady Naukowej Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej (1973-1986). Ponadto od 1954 r. był ordynatorem i konsultantem naukowym Lecznicy Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej oraz opiniodawcą wydawnictw otolaryngologicznych Państwowego Zakładu Wydawnictw Lekarskich w Warszawie.

Opublikował 120 prac naukowych, w tym własnych i zespołowych z zakresu operacji poprawiających słuch, walki z hałasem i ochrony narządu słuchu, mikrodiagnostyki i mikrochirurgii krtani, rynologicznej operacji guzów przysadki mózgowej, operacyjnego leczenia ozeny, włókniaków młodzieńczych, przetok i torbieli wrodzonych szyi, audiologii, alergologii i urazów twarzoczaszki. Był współautorem podręcznika „*Otolaryngologia kliniczna*” pod redakcją A. Zakrzewskiego (1972).

Do pionierskich jego prac należą: „*Dojście oczodołowo-sitowo-klinowe w operacjach guzów przysadki mózgowej*” (wspólnie z K. Janowicz, S. Rybnicki, A. Kępski: Otolaryng. Pol. 1977, 295-296); „*Leczenie operacyjne guzów śródsiodelkowych z dojścia oczodołowo-sitowego*”; „*Chirurgia przysadki mózgowej i okolicy siodła tureckiego*” (Materiały Naukowe Polskiego Tow. Neurochirurgicznego. Gdańsk 1977, 155-156).

Był członkiem Polskiego Towarzystwa Otolaryngologicznego, a od 1986 r. członkiem honorowym, skarbnikiem (1947-1952), wiceprezesem Oddziału Warszawskiego (1964-1967) i przez pięć kadencji wiceprzewodniczącym Zarządu Głównego (1974-1986), sekretarzem oraz wieloletnim członkiem komitetu redakcyjnego „*Otolaryngologii Polskiej*”.

Czynnie uczestniczył w krajowych zjazdach otolaryngologów polskich i zjazdach otolaryngologów wojskowych. Polską otolaryngologię

reprezentował na Kongresie Otolaryngologów Czechosłowackich w Pradze (1958), Kongresach Otolaryngologów Węgierskich w Budapeszcie (1959 i 1963), Zjeździe Otolaryngologów Związku Radzieckiego w Moskwie (1962), Zjeździe Francuskiego Towarzystwa Otolaryngologicznego w Paryżu (1964), Międzynarodowym Kongresie Audiologów w Kopenhadze (1964), Londynie (1968 i 1980), Florencji (1970), Zjeździe Otolaryngologów Rumuńskich w Bukareszcie (1966), X Światowym Kongresie Otolaryngologów w Wenecji (1973), Kongresie Otolaryngologów Jugosłowiańskich w Belgradzie (1973) i Zjeździe z okazji 100-lecia Kliniki Otolaryngologicznej i 100-lecia czasopisma „*Revue de Laryngologie*” w Bordeaux (1980).

Był promotorem w 17 przewodach doktorskich, patronem 4 przewodów habilitacyjnych, m.in. Kazimierza Janowicza, Aleksandra Ligęzińskiego, Wojciecha Wąsali, oraz recenzentem wielu wniosków o nadanie tytułu prof. zw., tytułu prof. nadzw., rozpraw habilitacyjnych i przewodów doktorskich. Zorganizował około 70 kursów specjalizacyjnych, w których wyniku około 360 lekarzy uzyskało specjalizację I bądź II stopnia w dziedzinie otolaryngologii.

W wojsku awansował do stopnia pułkownika. Odznaczony został Krzyżem Kawalerskim i Krzyżem Komandorskim Odrodzenia Polski (1964, 1977), Warszawskim Krzyżem Powstańczym (1984), Medalem Komisji Edukacji Narodowej (1976), medalami MON i PCK oraz złotymi odznakami honorowymi „*Zasłużony dla Warszawy*” i „*Zasłużony dla Województwa Warszawskiego*” oraz odznaką „*Zasłużony Lekarz Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej*” (1980). Wyróżniony został także wpisem do Honorowej księgi czynów żołnierskich (1974). Był laureatem nagród I stopnia Ministra Obrony Narodowej za osiągnięcia w medycynie (1973 i 1975). Do partii politycznych nie należał.

Zmarł nagle 20 czerwca 1990 r. w Warszawie, w kilka dni po przebytej operacji nerki. Pochowany został w rodzinnym grobie na Cmentarzu Powązkowskim.

Żonaty był dwukrotnie. Z pierwszego małżeństwa, zawartego z Teresą Malarecką (1923-1963), lekarzem chorób dziecięcych, zmarłą z powodu choroby nowotworowej, miał syna Wojciecha, lekarza okulistę, i córkę Magdalenę, stomatologa dziecięcego. Drugie małżeństwo zawarł z Elżbietą z domu Jaros, lekarzem foniatrą.

dr med. Stanisław Zabłocki

ZAPALENIE KOŚCI W PRZEBIEGU PRZEWLEKŁYCH ZAPALEŃ ZATOK PRZYNOSOWYCH

dr med. Anna Tuszyńska

BONE INFLAMMATION IN THE COURSE OF CHRONIC RHINOSINUSITIS

The perspective on patophysiology and treatment of rhinosinusitis has been steadily evaluated since the last 2 decades of the 20th Century. In recent years there has appeared considerate evidence on bone inflammation below the mucous membrane of sinuses in the course of chronic disease. This article presents the terminology, patophysiology of bone inflammation, clinical classification of bone inflammation in the course of rhinosinusitis and an update on this phenomenon in chronic disease.

(Mag. ORL, 2010, 34, IX, 45–58)

Key words:

rhinosinusitis, osteitis, bone density, Single-Photon Emission-Computed Tomography

PRACA RECENZOWANA

Artykuł został napisany na podstawie rozprawy doktorskiej „Zapalenie kości w przebiegu przewlekłych zapaleń zatok przynosowych” – (promotor profesor Antoni Krzeski), która została wyróżniona nagrodą naukową Zarządu Głównego PTORL–ChGiS imienia profesora Jana Miodońskiego – Warszawa 2010.

Klinika Otolaryngologii WUM
Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

W aktualnie obowiązującym Europejskim Konsensusie Dotyczącym Zapaleń Zatok Przynosowych i Polipów Nosa – EP3OS 2007 (Fokkens i in. 2007) zagadnienie zapalenia kości w przebiegu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (PZZP) wspomniane jest jedynie w krótkim fragmencie, liczącym 18 linijek tekstu i 4 pozycje piśmiennictwa. W dokumencie tym, który w całości obejmuje 136 stron i 1112 pozycji literatury, stwierdzono, że: „Obszary wzmożonej gęstości kości i nieregularnego pogrubienia kostnych ścian zatok przynosowych często są obserwowane w tomografii komputerowej zatok przynosowych w obszarze objętym przewlekłym zapaleniem i mogą być markerem przewlekłego procesu zapalnego (Lee i in. 2006). Jednak w początkowych fazach ciężkiego PZZP występuje efekt rozrzedzenia blaszek kostnych błędniaka sitowego. Mimo że do dziś nie udowodniono występowania organizmów bakteryjnych w tkance kostnej u ludzi lub w modelu zwierzęcym PZZP, sugeruje się, że te nieregularne kostne pogrubienia są oznaką zapalenia kości, które może powodować utrzymywanie się zapalenia błony śluzowej zatok przynosowych (Kennedy i in. 1998).

W badaniach doświadczalnych na królikach wykazano, że nie tylko kość przylegająca do zajętej stanem zapalnym zatoki szczękowej zostaje objęta zapaleniem, ale stan zapalny szerzy się przez system kanałów Haversa i może wywoływać zmiany kostne o charakterze osteomyelitis w odległości od miejsca pierwotnej infekcji (Khalid i in. 2002, Perloff i in. 2000). Jest oczywiście możliwe, że te zmiany, jeśli potwierdzi się te obserwacje u pacjentów, mogą przynajmniej częściowo wyjaśniać, dlaczego PZZP jest relatywnie odporne na leczenie”.

Błona śluzowa wyściełająca jamę nosową i zatoki przynosowe jest zbudowana z nabłonka, błony podstawnej (pozakomórkowej struktury kolagenowej oddzielającej nabłonek od warstwy

podśluzowej) oraz z warstwy podśluzowej. Na błonę błony śluzowej jamy nosowej i zatok przynosowych składa się z czterech rodzajów komórek: podstawnych, kubkowych oraz walcowatych – urzęsionych i nieurzęsionych. Cechą charakterystyczną błony śluzowej nosa i zatok przynosowych jest brak wyraźnej granicy pomiędzy tą strukturą a okostną ścian zatok i jam nosa; z tego powodu określa się ją jako *mucoperiosteum*. Ma ono różną grubość w poszczególnych miejscach jamy nosowej i zatok przynosowych, która waha się od setnych części mikrona do kilku milimetrów, a najcieńsze jest w jamach zatok. Taka budowa histologiczna pozwala przypuszczać, że proces zapalny błony śluzowej może szerzyć się bezpośrednio do tkanki kostnej tworzącej ściany zatok przynosowych.

Tkanka kostna charakteryzuje się przewagą mineralizowanego podłoża nad elementami komórkowymi, położeniem naczyń w sztywnych kanałach kostnych, wolno przebiegającymi procesami biochemicznymi oraz małą zdolnością wchłaniania tkanek martwiczych. Szkielet kostny człowieka jest metabolicznie czynnym organem, jego ciągłe modelowanie i odnowa są niezbędne do utrzymania integralności strukturalnej i metabolicznej funkcji przechowywania, głównie wapnia i fosforu. Cykl przemian kostnych jest złożony, a proces przebudowy trwa około 100 dni (Królicki 1995). Przebudowa, która jest procesem miejscowym obejmującym w 80% kość gąbczastą, rozpoczyna się od resorpcji kości, to jest od stadium aktywacji komórek prekursorowych osteoblastów i osteoklastów znajdujących się na powierzchni kości. Preosteoklasty zlewają się, tworząc osteoklast, który wydziela m.in. enzymy proteolityczne i zakwasza środowisko, prowadząc do resorpcji składników mineralnych i macierzy tkanki kostnej. Na powierzchni beleczek kostnych powstają muszelkowate zagłębienia – lakuny. W fazie usuwania biorą udział komórki jednojądrzaste z prawdopodobną degradacją kolagenu i uwolnieniem czynników wzrostu (Kocak i in. 2002). Do lakun migrują osteoblasty, wytwarzają osteoid, który ulega mineralizacji. Część osteoblastów pozostaje w powstałej tkance kostnej jako osteocyty.

Proces przebudowy tkanki kostnej wymaga interakcji pomiędzy osteoblastami a osteoklastami. Osteoblasty wywodzą się z nieodróżnionych mezenchymalnych prekursorowych komórek szpiku. Ich podstawowe funkcje polegają na wytwarzaniu kolagenu typu I i składników macierzy pozakomórkowej, uwapnianiu macierzy oraz kontrolowaniu aktywności osteoklastów. Osteoblasty syntetyzują i uwalniają do mikrośrodowiska

wiele działających miejscowo cytokin, odpowiedzialnych za rekrutację prekursorów i ich fuzję w wielojądrzaste komórki kościogubne, a także za aktywację już istniejących osteoklastów (Dziedzic-Goćławska 1994). Osteoklasty wywodzą się z tych samych komórek prekursorowych szpiku co osteoblasty, a ich działanie obejmuje rozpuszczanie uwapnionej macierzy. W ten sposób uwalniają komórki prekursorowe, które stymulują proliferację osteoblastów. Przemodelowanie kości wymaga dynamicznej interakcji pomiędzy komórkami, ale to osteoblasty są pierwotnymi komórkami docelowymi dla większości czynników stymulujących resorpcję kości, ponieważ mają na swojej powierzchni odpowiednie receptory.

Na przebudowę kości wpływa wiele różnych czynników ogólnych, m.in. glikokortykosteroidy, hormony, czynniki miejscowe, takie jak prostaglandyny, leukotrieny, czynniki wzrostu i cytokiny, które oddziałują na czynność osteoblastów (Nair i in. 1996). Mediatorami przebudowy kości mogą być również czynniki bakteryjne, takie jak endotoksyny, lipopolisacharydy oraz inne składniki ściany komórkowej bakterii, ale mechanizm powstawania zmian kostnych w wyniku zakażenia bakteryjnego nie jest do końca poznany (Nair i in. 1996). Mediatory stymulujące przemodelowanie kości przedstawiono w tabeli.

Zapalenie tkanki kostnej jest procesem obejmującym wszystkie elementy tworzące kość, przede wszystkim jej naczynia, szpik i okostną. W patogenezie zmian zapalnych muszą być brane pod uwagę zarówno czynniki ogólnoustrojowe, jak i miejscowe. Zapalenia tkanki kostnej mogą być pochodzenia infekcyjnego (zakażenia) oraz nieinfekcyjnego. Ze względu na czynnik etiologiczny wyróżnia się zapalenie kości w wyniku zakażenia nieswoistego, wywołanego przez bakterie ropotwórcze, oraz swoistego, wywołanego przez bakterie i grzyby, których obecność stymuluje powstanie swoistej ziarniny zapalnej z naciekiem z komórek jednojądrzastych. Nieinfekcyjne zapalenia kości obejmują takie postaci, jak zapalenie kości typu Garré, plazmatyczno-komórkowe i jałowe-chemiczne (Górecki i Babiak 2002).

Modelowanie kości zachodzi w wyniku mechanicznego uszkodzenia, odkształcania, ucisku i zapalenia. Bezpośredni mechanizm stymulowania przez bakterie przemodelowywania kości nie jest znany. Przypuszczać można, że bakterie wywołują proces zapalny kości przez wzrost ilości mediatorów zapalnych, cytokin, prostaglandyn i leukotrienów, które stymulują osteoblasty. Proces zapalny może następnie szerzyć się systemem

Tabela. Mediatorzy stymulujące przemodelowanie kości (Nair i in. 1996)

Mediator	
Czynniki ogólne	hormony przytarczyc
	1,25-dihydroksywitamina D ₃
	kalcytonina
	IL-6 i inne krążące cytokiny
	estradiol i inne hormony steroidowe
Czynniki miejscowe	prostaglandyny
	leukotrieny
	cytokiny prozapalne (IL-1, IL-6, TNF)
	czynniki wzrostu
Produkty bakteryjne	lipopolisacharydy ścian bakteryjnych (LPS)
	kwasy teichojowe
	białka związane z lipidem A
	poryny
	cpn60
	<i>A. actinomycetemcomitans</i> i <i>E. coli</i>
	gapstatyna
	<i>A. actinomycetemcomitans</i>
	toksyna <i>P. multocida</i> (PMT)
	toksyna dermonekrotyczna <i>B. bronchiseptica</i> (DNT)
	komponenty ściany bakteryjnej
	białka związane z powierzchnią <i>A. actinomycetemcomitans</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>E. corrodens</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>
	polisacharyd otoczki <i>A. actinomycetemcomitans</i>
	białka 32 i 60 kDa związane z powierzchnią <i>S. aureus</i>
	białko 43 kDa rzęsek <i>P. gingivalis</i>

kanałów Haversa, aby objąć pozostałe zatoki przynosowe. Jest możliwe, że w ten sam sposób bakterie w błonie śluzowej mogą stymulować leżącą poniżej kość do przemodelowania i że uwolnienie mediatorów stanu zapalnego w tkance kostnej może stymulować uporczywy, stały obrzęk i zapalenie przylegającej błony śluzowej. Przypuszcza się również, że za *osteitis* jak i *osteomyelitis* mogą być odpowiedzialne również biofilmy bakteryjne.

Jakkolwiek występowanie bakterii udowodniono w prawdziwym *osteomyelitis* kości długich, żadne badania nie wykazały obecności bakterii w tkance kostnej zatok przynosowych w przebiegu ich przewlekłego zapalenia. Zastosowanie nawet tak nowoczesnych i dokładnych badań laboratoryjnych, jak hybrydyzacja *in situ* z użyciem sond dla bakteryjnego rRNA nie pozwala na wykazanie obecności materiału genetycznego bakterii w tkance kostnej zatok przynosowych (Hwang 1999).

Postacie kliniczne zapalenia tkanki kostnej w przebiegu zapalenia zatok przynosowych (*rhinosinusitis*)

W zapaleniu zatok przynosowych obserwujemy różne procesy zapalne w tkance kostnej. Schemat postaci klinicznych zapalenia tkanki kostnej przedstawiono na rycinie 1.

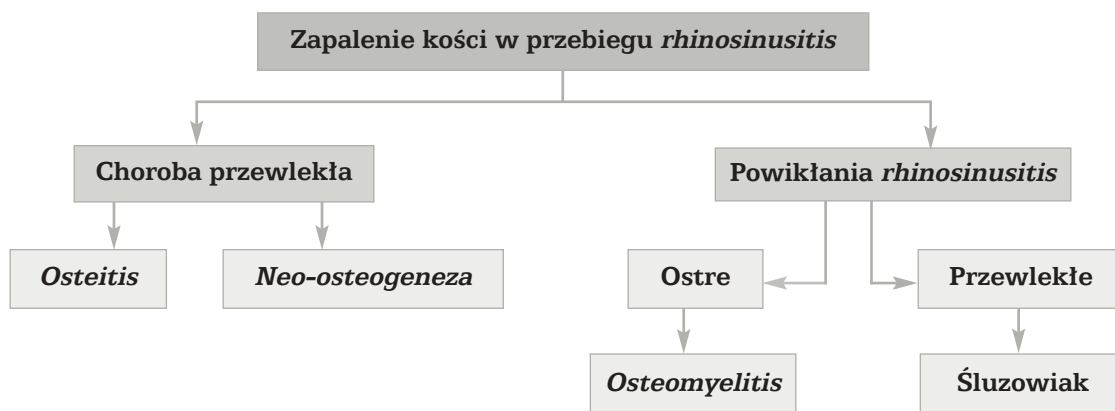
Zapalenie kości

Zapalenie kości – *osteitis* – jest różnie definiowane. Termin ten wskazuje na powierzchowny proces zapalny kości lub zapalenie kości, w których nie występuje jama szpikowa. Opisało dwa podstawowe typy *osteitis*: osteolityczne zapalenie kości albo rzeszotowięjące zapalenie kości, które może doprowadzić do głębokich zmian litycznych w kości oraz kościotwórcze (wytwórcze) zapalenie kości, znane jako *periostitis ossificans* albo twardniejące zapalenie kości. Nie jest rzadkością równoczesne występowanie zmian litycznych i sklerotycznych (Kocak i in. 2002).

Ostitis jest terminem równoznacznym z *osteitis* (Churchill's Illustrated Medical Dictionary 1990).

Barański i in. (1977) postulowali, że „ściana zatoki szczękowej bierze czynny i większy, niż pozornie wydawałoby się, udział w procesach zapalnych wnętrza zatoki”, a „w przewlekłym ropnym zapaleniu zatoki szczękowej zmiany w obrazie mikroskopowym ściany kostnej zatoki są adekwatne do stanu chorobowego wyściółki zatoki”. Autorzy postawili również hipotezę, że jedną z możliwych przyczyn niepowodzeń po operacjach radykalnych zatok szczękowych są przewlekle przebiegające procesy zapalne, toczące się w kostnej ścianie zatoki.

Meltzer i in. (2004) opublikowali konsensus pięciu amerykańskich towarzystw naukowych: The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, The American Academy of Otolaryngic Allergy, The American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, The American College of Allergy, Asthma and Immunology



Ryc. 1. Postacie kliniczne zapalenia tkanki kostnej w przebiegu zapalenia zatok przynosowych (*rhinosinusitis*).

oraz The American Rhinologic Society, w którym zapalenie tkanki kostnej (ang. *osteitis*) zostało uznane za jeden z możliwych czynników, które powinny być brane pod uwagę w etiologii zapalenia zatok przynosowych. Richtsmeier (2001) uznał *osteitis* za 8. z 10 najważniejszych przyczyn niepowodzeń operacji endoskopowych zatok szczękowych.

Zapalenie tkanki kostnej w przebiegu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych określa się terminem *osteitis*, który odnosi się do powierzchownego zapalenia tkanki kostnej w strukturach kostnych pozbawionych jamy szpikowej, a do takich zalicza się większość ścian kostnych zatok przynosowych, a szczególnie blaszki kostne błędniaka sitowego.

Zmiany występujące w przebiegu *osteitis* w ścianach kostnych zatok przynosowych można podzielić na dwie grupy: zmiany osteolityczne, czyli rzeszotowięjące, oraz zmiany wytwórcze: osteoblastyczne, osteosklerotyczne, hiperostotyczne, czyli sklerotyzacja, zagęszczenie kości.

Uważa się, że zmiany osteolityczne występują w pierwszym etapie zapalenia tkanki kostnej albo przemodelowania tkanki kostnej w wyniku procesów patologicznych, a zagęszczenie kości, powstawanie młodej, początkowo splotowatej tkanki kostnej (kość splotowata zawiera grube pęczki włókien osseinowych, które tworzą sploty, a nie regularnie ułożone blaszki kostne) jest wynikiem procesów naprawczych. Oba rodzaje zmian można nierzadko obserwować równoległe (Kocak i in. 2002). Niektórzy autorzy uważają, że pogrubienie ścian zatok przynosowych i sklerotyzacja tkanki kostnej świadczą o długotrwałym, wręcz wieloletnim procesie zapalnym w zatokach przynosowych. Rozrzedzenie blaszek kostnych w obrębie błędniaka sitowego uważa się za początkową fazę zapalenia zatok

przynosowych o ciężkim przebiegu (Melzer i in. 2004). Niemniej zmniejszenie gęstości kości w rejonie sitowia można zaobserwować także u pacjentów chorujących przewlekłe, szczególnie u tych z zespołem nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne (Tuszyńska 2004).

Zapalenie kości i szpiku kostnego

Zapalenie kości i szpiku kostnego – *osteomyelitis* – to głębokie zapalenie kości, obejmujące przestrzeń szpikową, albo ropna infekcja tkanki kostnej i szpiku. Źródłem infekcji może być zakażona krew, penetrujące rany albo przylegające tkanki. *Osteomyelitis* może mieć przebieg ostry lub przewlekły. Ostra infekcja szerzy się w systemie jamek i kanałów Haversa, pozwalając na powstawanie ropni podokostnowych. Z czasem do procesów destrukcji kości dołączają równoległe reaktywne procesy naprawcze. Taki powolny proces określany jest jako przewlekłe *osteomyelitis* (przewlekłe zapalenie kości i szpiku kostnego), w którym aktywne osteoblasty okostnej tworzą nową kość, proces znany również jako neo-osteogenesis (neoosteogeneza).

U dzieci najczęściej występuje *osteomyelitis* kości szczękowej w wyniku zakażenia zawiązków zębów lub zapalenia dziąseł. Może też wystąpić w przebiegu uogólnionej infekcji, sepsy, najczęściej gronkowcowej (Goździk-Żołnierkiewicz i Krzeski 2008).

U dorosłych *osteomyelitis* kości czaszki jest klinicznie stwierdzany najczęściej w kości czołowej. Dzieje się tak w wyniku rozszerzenia procesu zapalnego poprzez żyły śródkościa z błony śluzowej zatoki czołowej do szpiku kości.

W zależności od tego, która ściana zatoki czołowej ulegnie zniszczeniu, wyróżnia się:

- po zniszczeniu ściany przedniej ropień

- podokostnowy w postaci guza Potta,
- po zniszczeniu ściany tylnej zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, ropień nadtwardówkowy, podtwardówkowy lub mózgu,
- po zniszczeniu ściany dolnej ropień podokostnowy górnej ściany oczodołu (Goździk-Żołnierkiewicz i Krzeski 2008).

Osteomyelitis kości klinowej występuje nie zwykle rzadko jako powikłanie ropnego zapalenia zatoki klinowej. Może rozszerzać się z objętych stanem zapalnym przyległych struktur szczytu piramidy kości skroniowej w rozległym złośliwym zapaleniu ucha zewnętrznego. Rozpoznanie zapalenia szpiku trzonu kości klinowej zostaje postawione zwykle dopiero po wystąpieniu powikłań wewnątrzczaszkowych (Goździk-Żołnierkiewicz i Krzeski 2008).

Neoosteogeneza

Odrębnym problemem wydaje się proces neoosteogenezy związany z pooperacyjnym gojeniem ścian zatok przynosowych, w którym następuje tworzenie się twardych blizn kostnych. W praktyce klinicznej zwraca uwagę obserwacja, że pozostawienie w rejonie ujścia zatoki czołowej kości całkowicie pozbawionej *mucoperiosteum* w czasie pierwotnej operacji może spowodować zarastanie blizną kostną ujścia zatoki, a raz pobudzona w ten sposób kość wywołuje zarastanie ujść po kolejnych operacjach (Kennedy 2001, Nakanishi i in. 2004). Zmiany tego typu można najlepiej zaobserwować w zatokach czołowych, gdzie nawet rozległe poszerzenie ujść tych zatok nie zawsze pozwala na utrzymanie ich drożności. Zjawisko to tłumaczy się procesem neoosteogenezy, czyli procesem wytwórczym z przewagą zagęszczenia kości. Neoosteogenezę należy odróżnić od osteogenezy – zakończonego mineralizacją procesu, obejmującego wszystkie etapy tworzenia się kości, w wyniku którego formułowana jest tkanka kostna szkieletu kostnego człowieka.

Jak wspomniano uprzednio, proces zapalny błony śluzowej w sąsiedztwie zmienionej zapalnie kości toczy się mimo wykonanej operacji dopóty, dopóki nie zostanie usunięta zmieniona zapalnie sąsiadująca tkanka kostna. Dlatego trudno zdecydować, czy zjawisko pooperacyjnego zarastania ujść zatok przynosowych wynika z procesów naprawczych związanych z jatrogennym urazem i odsłonięciem kości, czy też z pierwotnego objęcia tkanki kostnej tej okolicy procesem zapalnym. W tym drugim przypadku zachowanie błony śluzowej w okolicy ujścia nie powstrzymałoby zarastania tego ujścia blizną kostną.

W chwili obecnej brak jest badań klinicznych, które wyjaśniałyby ten problem.

Śluzowiak zatok przynosowych

W EP3OS 2007 (Fokkens i in. 2007) śluzowiak został zakwalifikowany jako powikłanie przewlekłego zapalenia zatok.

Śluzowiak zatok przynosowych (ang. *mucocoele*) powstaje w przebiegu przewlekłego procesu zapalnego błony śluzowej w zatoce z ujściem zablokowanym wtórnie do przebytych zabiegów operacyjnych, stanu zapalnego, urazu lub choroby nowotworowej. Śluzowiak charakteryzuje się wieloletnim przebiegiem z tendencją do powolnego powiększania się i ucisku otaczających tkanek, doprowadzając do destrukcji nie tylko cienkich struktur kostnych w sitowiu, ale również ścian kostnych dużych zatok z ekspansją w obręb oczodołu i/lub jamy czaszki. Przypuszcza się, że za proces destrukcji kostnej w przebiegu śluzowiaka odpowiedzialne są następujące czynniki (Lund i in. 1988, 1993, Lund i Milroy 1991):

- cytokiny osteolityczne IL-1 α i IL- β (przy współdziałaniu molekuł adhezyjnych ICAM-1 oraz ELAM),
- czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor*, TNF),
- czynniki resorbujące kość, wytwarzane przez fibroblasty po stymulacji limfocyty i monocytarnej, takie jak prostaglandyny (PGE2) czy kolagenazy.

W wyściółce śluzowiaków potwierdzono jedynie zwiększone ilości prostaglandyn, interleukiny 1 (IL-1 α i IL- β) oraz TNF α w porównaniu ze zdrową błoną śluzową bądź zmienioną w wyniku przewlekłego procesu zapalnego bez powstania śluzowiaka (Lund 1993). Ta obserwacja jeszcze raz podkreśla decydującą rolę procesów zapalnych i uruchomionej przez nie kaskady reakcji.

Zapalenie tkanki kostnej zatok przynosowych w modelu doświadczalnym u zwierząt

W badaniach doświadczalnych najczęściej posługiwano się królikami, u których występują stosunkowo rozbudowane zatoki szczękowe, co pozwala na wykonywanie w ich rejonie eksperymentalnych manipulacji. Zwykle zapalenie zatok przynosowych u zwierząt wywołuje się przez zakażenie zatoki znanym szczepem bakteryjnym, patogennym dla człowieka. Ponieważ w etiologii zapalenia zatok przynosowych wskazuje się na wiele innych czynników przyczynowych, z definicji badania na zwierzętach charakteryzują się dość znacznym ograniczeniem.

Norlander i in. (1994) badali stopień uszkodzenia błony śluzowej po zakażeniu *Pseudomonas aeruginosa* zatok szczękowych białych królików ze szczepu New Zealand. W badaniu histopatologicznym pobranych tkanek autorzy poza zapaleniem błony śluzowej zatok zidentyfikowali reakcję okostnej w postaci włóknienia, a także degradację kości i neoosteogenezę w przypadku występowania ciężkiego przebiegu zapalenia zatok przynosowych u badanych zwierząt. Bolger i in. (1997) zauważyli zmiany w tkance kostnej już czwartego dnia po inokulacji zatoki szczękowej u królików z tego samego szczepu. Autorzy zaobserwowali w badanej grupie zwierząt zmiany w architektonice kości, w tym skoordynowane niszczenie kości i tworzenie nowej, niezorganizowanej (splotowatej) tkanki kostnej w rejonie zakażonej zatoki, a następnie przemodelowanie kości na podłożu błoniastym (łącznotkankowym).

Perloff i in. (2000) indukowali jednostronnie zapalenie zatok szczękowych u królików za pomocą inokulacji szczepem bakterii *Pseudomonas*. Badacze wykazali w badaniu histopatologicznym zapalenie tkanki kostnej, które stwierdzili nie tylko po stronie dotkniętej indukowanym zapaleniem, ale także w leżących po przeciwnej stronie, pierwotnie niezainfekowanych zatokach. Wszystkie badane fragmenty kości wykazały zmiany zapalne w postaci rozsianych obszarów włóknienia, resorpcji, poszerzenia kanałów Haversa i naczyńotworzenia. Błona śluzowa w zatoce po stronie przeciwnej do zatoki zakażonej nie wykazała zmian w badaniu mikroskopowym. Obserwacje te sugerują, że proces zapalny może szerzyć się do kości w obrębie sąsiadujących zatok, nie obejmując błony śluzowej.

Obserwacje dokonane przez Perloff i in. (2000) zostały potwierdzone badaniami Khalida i in. (2002). Autorzy przeprowadzili doświadczenia na królikach z zapaleniem zatok przynosowych wywołanym zakażeniem bakteriami *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*. W przeprowadzonym badaniu histopatologicznym zaobserwowali u 92% badanych królików zmiany zapalne w kości przylegającej do błony śluzowej zakażonych zatok przynosowych. Natomiast u 52% zwierząt wykazali zmiany zapalne w kości leżącej po przeciwnej stronie od miejsca wszczęcia bakterii. Nie stwierdzili różnic w obrazie histopatologicznym błony śluzowej i kości pomiędzy zatokami zainfekowanymi *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*. Inokulacja bakteriami zatoki szczękowej u królików powodowała dobrze zdefiniowane zmiany w postaci wielogniskowej martwicy kości, pogrubienia blaszek kostnych, sklerotyzacji,

powstawania w otoczeniu ognisk martwicy splotowatej kości, włóknienia systemu kanałów Haversa oraz zwiększonej liczby osteoblastów i osteoklastów. Autorzy wykazali zmiany o charakterze zapalnym zarówno w kości sąsiadującej z miejscem zakażenia, jak i w miejscach oddległych od pierwotnego zakażenia.

Kumlien i in. (1991) badali metodą radioizotopową stan ścian kostnych zatok przynosowych królików, u których eksperymentalnie wywołano stan zapalny błony śluzowej zatok przynosowych. Ostre lub przewlekłe zapalenie zatok u tych zwierząt było indukowane przez wszczęcie do zatoki szczękowej bakterii *Streptococcus pneumoniae* i mechanicznego zamknięcia jej ujścia. Autorzy stwierdzili podwyższony wychwyty znacznika w kości otaczającej zatokę szczękową, która była inokulowana drobnoustrojami. W ostrym zapaleniu podwyższony wychwyty znacznika stwierdzono po czterech dniach od indukcji zapalenia, a w przewlekłym zapaleniu – po pięciu miesiącach od indukcji. Nie stwierdzono podwyższonego poziomu znacznika w błonie śluzowej będącej w stanie zapalnym. Podniesiony wychwyty znacznika świadczy o przyspieszonym metabolizmie kostnym lub wręcz o stanie zapalnym kości i jest jednym z dowodów na objęcie przez proces zapalny tkanki kostnej ścian zatok w przebiegu zapalenia zatok przynosowych.

Badania kliniczne przeprowadzone u pacjentów z rozpoznanym przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych

Biedlingmaier i in. (1996) przeprowadzili badanie zatok przynosowych za pomocą tomografii komputerowej oraz badanie histopatologiczne błony śluzowej i tkanki kostnej małżowin nosowych środkowych u 20 pacjentów z PZZP, którzy zostali zakwalifikowani do endoskopowego leczenia operacyjnego. W trakcie zabiegów autorzy wycięli fragment małżowiny nosowej środkowej w celu uzyskania dostępu do kompleksu ujściowo-przewodowego. Na podstawie przeprowadzonego badania histopatologicznego pobranych tkanek stwierdzili różny stopień zaawansowania zmian zapalnych w tkankach miękkich, jak również opisali zmiany w tkance kostnej sugerujące *osteitis*, takie jak: zgrubienia okostnej, wzmożona aktywność osteoklastów i osteoblastów, resorpcja kości, przemodelowanie oraz obecność martwiaków. Tomografia komputerowa zatok wykazała zmiany zapalne w blaszce kostnej małżowiny nosowej środkowej tylko u pacjentów, u których stwierdzono duże

zaawansowanie zmian zapalnych w tkance kostnej w badaniu histopatologicznym. Porównując wyniki badań histopatologicznych, autorzy doszli do wniosku, że im wyższy jest stopień zaawansowania zmian zapalnych w błonie śluzowej zatok przynosowych, tym większe zmiany o charakterze zapalnym występują w ścianach kostnych zatok.

Kennedy i in. (1998) zaobserwowali w trakcie kontroli pooperacyjnych u pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych obecność stanu zapalnego błony śluzowej sitowia w postaci obrzęku, zaczerwienienia, wysięku i polipów w rejonach odwapnionej, miękkiej, mało żywotnej kości. Objawy te utrzymywały się aż do momentu, kiedy otaczająca zmiany chorobowe tkanka kostna została usunięta. Po usunięciu tej tkanki następowało szybkie ustąpienie objawów zapalenia błony śluzowej. Wspomniani autorzy stwierdzili również, że taka miękka, zrzeszotniała kość wykazuje wraz z upływem czasu skłonność do neoosteogenezy. W rezultacie w miejscach tych powstają zagęszczenia tkanki kostnej często ujawniane w kontrolnych badaniach tomografii komputerowej. Zainspirowani tymi obserwacjami autorzy przeprowadził badanie, które objęło 33 osoby; u 24 z nich udokumentowano przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, a 9 stanowiło grupę kontrolną. Chorzy zostali poddani leczeniu tetracykliną i demeklocykliną (antybiotyk z grupy tetracyklin, niezarejestrowany w Polsce) w okresach od 3 do 7 dni przed planowaną operacją. W trakcie zabiegu usuwano fragmenty zmienionej zapalnie błony śluzowej, tkankę kostną z okolic sitowia przedniego i tylnego oraz fragment małżowiny nosowej środkowej. Pobrany materiał poddano następnie ocenie histologicznej, a fragmenty kostne także ocenie histomorfometrycznej. W przeprowadzonym badaniu histologicznym pobranych tkanek miękkich błona śluzowa wszystkich pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok wykazała zmiany zapalne o różnym stopniu nasilenia, przeciwnie niż w grupie kontrolnej.

Badanie histologiczne nieodwapnionych kości błędnika sitowego wykazało wiele zmian, w tym znaczne włóknienie, przemodelowanie struktury i powstanie splotowatej, czyli o młodej strukturze architektonicznej, tkanki kostnej. Rzadko obserwowano zmniejszenie masy kostnej. Materiał kostny pogrupowano według trzech kategorii: brak aktywnej przebudowy (nie wykazano żadnych cech resorpcji i osteogenezy), umiarkowana przebudowa (rozrzucone blizny kostne i ogniska resorpcji) i znaczna przebudowa tkanki kostnej (liczne i/lub grube blizny kostne,

jednoznaczna aktywność osteoblastów i liczne obszary resorpcji). Wyniki badań wykazały, że w 40 badanych fragmentach pobranych od pacjentów z PZZP w 12 (13%) nie stwierdzono aktywnej przebudowy, w 13 (33%) wykazano umiarkowaną, a w 15 (38%) znaczną przebudowę tkanki kostnej. W grupie kontrolnej (16 fragmentów pobranych od 9 osób) liczby te wynosiły odpowiednio: 11 (69%), 4 (25%) i 1 (6%), co stanowi statystycznie znamienne różnicę. Stwierdzono przyspieszenie metabolizmu kostnego w próbkach wykazujących stan zapalny. Ocena histomorfometryczna także wykazała obecność ogólnie wzmożonych przemian kostnych ze zwiększoną resorpcją tkanki kostnej i znaczną neoosteogenezą. Badania histomorfometryczne, w tym oznaczenie tetracykliny za pomocą metody fluorescencyjnej, wykazało dużą zgodność z wynikami badań histologicznych.

Autorzy w badanych tkankach wykazali występowanie *osteitis* ścian kostnych, mimo że otaczająca je błona śluzowa w niektórych przypadkach pozostała niezmienną. W badaniu histopatologicznym tkanki kostnej charakter zmian zapalnych był najczęściej przewlekły, u 5 osób z grupy kontrolnej (31%) także występowały zmiany zapalne o różnym stopniu nasilenia w tkance kostnej błędnika sitowego, co autorzy wyjaśniali faktem, że osoby te w przeszłości przeżyły zapalenie zatok przynosowych.

Giacchi i in. (2001) porównywali wyniki badań histopatologicznych tkanki kostnej pobranej z sitowia od pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych i od pacjentów operowanych z powodu wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego. W badaniu histopatologicznym tkanki kostnej pobranej od pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok wykazali różny stopień przebudowy kości i zgrubienie okostnej. Badanie mikroskopem świetlnym wykazało zmiany w macierzy pozakomórkowej tkanki kostnej – resorpcję i kościotworzenie. Autorzy wykazali związek pomiędzy stopniem zaawansowania procesu chorobowego w tomografii komputerowej a zaawansowaniem zmian histologicznych. Stwierdzili również, że zmiany zapalne w błonie śluzowej i zmiany kostne pojawiają się równolegle.

Lee i in. (2006) podjęli próbę określenia występowania *osteitis* w próbkach pobranych od pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych, którzy przeżyli czynnościową operację endoskopową zatok przynosowych z powodu ich przewlekłego zapalenia. Ocena częstości występowania zmian zapalnych w tkance kostnej (*osteitis*), określonych przez autorów jako przebudowę (ang. *remodeling*),

przeprowadził patolog za pomocą mikroskopu świetlnego. Zmiany w tkance kostnej uważano za *osteitis*, jeśli występowała grubowłóknista, splotowata, młoda kość w otoczeniu prawidłowych blaszek kostnych. W prospektywnym badaniu wykazano, że u 53% pacjentów z PZZP operowanych metodą endoskopową po raz pierwszy lub reperowanych przez autorów występują zmiany o typie przebudowy w badaniu histopatologicznym ścian zatok przynosowych mikroskopem świetlnym, co uznano za *osteitis*.

We własnych badaniach *osteitis* rozpoznano na podstawie badania histopatologicznego u 3 mężczyzn i 2 kobiet, w sumie u 5 osób z 50, co stanowi 10% pacjentów (Tuszyńska 2009). W piśmiennictwie zmiany o charakterze zapalnym w tkance kostnej zatok przynosowych oceniane w badaniu histopatologicznym zwykle były rozpoznawane u znacznie większej liczby pacjentów. Cho i in. (2006) rozpoznali *osteitis* o różnym stopniu nasilenia w tkance kostnej puszkii sitowej w 30 z 39 próbek pobranych od 23 pacjentów (każda strona była oceniana osobno), co stanowiło 76,9%. Lee i in. (2006) rozpoznali *osteitis* w badaniu histopatologicznym u 53% z 121 pacjentów, którzy przebyli leczenie operacyjne z powodu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. Ta liczba może być jednak zawyżona, ponieważ 58% badanych pacjentów przebyło już wcześniej przynajmniej jedno leczenie operacyjne, średnio 2,2 operacje. W takiej sytuacji możliwe jest, że pacjenci byli wielokrotnie operowani m.in. z powodu zmian zapalnych w tkance kostnej, co może wiązać się z gorszym wynikiem leczenia operacyjnego (Jang i in. 2002).

Osteitis jest rozpoznaniem histopatologicznym, dlatego na podstawie samego badania klinicznego trudno jest postawić rozpoznanie (Catalano i in. 2007b). Lee i in. (2006) wykazali w swoim badaniu, że u 53% pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych operowanych metodą endoskopową po raz pierwszy lub reoperowanych występowały w badaniu histopatologicznym zmiany o typie *osteitis*, z czego w tej grupie jedynie u 67% znaleziono zmiany w przedoperacyjnym badaniu TK zatok przynosowych sugerujące zapalenie kości ścian zatok. Należy zatem poszukiwać innych metod diagnostycznych, które pozwoliłyby rozpoznać *osteitis* przed uzyskaniem wyniku histopatologicznego, a tym samym ewentualnie zmodyfikować planowane leczenie zachowawcze i chirurgiczne.

Badania radiologiczne

W diagnostyce PZZP powszechne zastosowanie znalazła rentgenowska transmisyjna kom-

puterowa tomografia zatok przynosowych (TK), która charakteryzuje się wysoką rozdzielczością liniową i kontrastową oraz możliwością komputerowej rekonstrukcji obrazów. Obraz zatok przynosowych uzyskiwany w badaniu tomografii komputerowej pozwala na bardzo dobrą ocenę struktur anatomicznych jamy nosowej i zatok przynosowych oraz określenie występowania zmienności ich budowy anatomicznej.

W ostrym krwio pochodnym zapaleniu tkanki kostnej objawy radiologiczne zapalenia pojawiają się po 8–14 dniach choroby. W obrazach radiologicznych można zaobserwować kolejno: odczyn okostnowy pod postacią uniesienia okostnej, a następnie bezodczynowe niszczenie warstwy korowej w formie lakunarnych (owalnych) ubytków. Po około 4–6 tygodniach proces przechodzi w stan przewlekły, w którym przeważają procesy wytwórcze (osteosklerozą, neoosteogeneza), a po 2 tygodniach do 6 miesięcy mogą powstawać martwaki. W badaniach radiologicznych widoczne są procesy naprawcze i jednocześnie osteolityczne: nowotworzenie kości z pogrubieniem i zarośnięciem jamy szpikowej oraz powolne niszczenie i rewitalizacja martwaków. Kość przybiera wygląd mozaiki. W przypadkach o pomyślnym przebiegu dochodzi do odbudowy kształtu kości (Górecki i Babiak 2002).

Gęstość tkanek w badaniu tomografii komputerowej jest wyrażana w jednostkach Hounsfielda (HU). Aktualnie akceptowana forma reprezentacji stosuje skalę, na której powietrzu przypisano wartości -1000 HU, wodzie wartość 0 HU. Zależnie od swojej gęstości tkanka kostna na tej skali przyjmuje wartości w zakresie od +400 do +1000 HU (Cho i in. 2006). Zwiększona gęstość kości może świadczyć o długotrwałym procesie zapalnym i nasilonej osteogenezie, a zmniejszona o procesie rzesztotnienia kości.

Cho i in. (2006) wykazali, że gęstość kości wyrażona w jednostkach Hounsfielda w obrębie puszkii sitowej kości sitowej jest zwiększona u pacjentów z PZZP ze zmianami zapalnymi w rejonie kompleksu ujściowo-przewodowego, stwierdzanymi w badaniach radiologicznych. Ponadto, zdaniem autorów, wyższe wartości pomiarów gęstości kości korelują ze zmianami w tkance kostnej ściany puszkii sitowej o charakterze zapalnym, stwierdzanymi w badaniu histopatologicznym. Cho i in. (2007) potwierdzili również, że w jednostronnym zapaleniu zatok przynosowych zwiększenie gęstości kości w badaniach tomografii komputerowej zatok przynosowych tkanki kostnej jest związane wyłącznie ze stroną objętą stanem zapalnym i wyższym

stopniem zaawansowania zmian błony śluzowej według klasyfikacji Lund i Macka'ya (1993).

Kacker i in. (2002) podkreślają, że u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych, także tych, którzy wymagają reoperacji, stwierdza się pogrubienie kości w miejscu zapalenia, niemniej zmiany te rzadko są opisywane przez radiologów, którzy koncentrują się na zmianach zapalnych błony śluzowej. Ponadto, jak już wcześniej wspomniano, badania radiologiczne zatok przynosowych w stanach zapalnych dość późno wykazują zmiany destrukcyjne kości, które pojawiają się dopiero przy obniżeniu uwapnienia o 50% (Biedlingmayer 1996, Chmuryńska 1996).

Kim i in. (2008) wykazali w badaniu tomografii komputerowej zatok u nastolatków z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych opornym na leczenie zachowawcze, u których występują zaawansowane zmiany błony śluzowej zatok przynosowych, pogrubienie ścian kostnych zatok w rejonie zatok szczękowych i sitowych oraz kości przyczepu małżowin nosowych środkowych, a także zmniejszoną objętość zatok szczękowych w porównaniu z tymi samymi strukturami u rówieśników. Autorzy sugerują, że hiperostoza ścian zatok narasta z czasem trwania choroby. Mehta i in. (2008) wykazali występowanie *osteitis* na podstawie obrazu tomografii komputerowej zatok przynosowych u 9% pacjentów z astmą oskrzelową i objawami zapalenia zatok przynosowych (wydzieliną w jamie nosa, upośledzoną drożnością nosa, bólem w obrębie twarzy i bólem głowy, osłabieniem lub utratą węchu). Najczęściej stwierdzili zmiany o charakterze neoosteogenezy. Według tych badaczy zmiany zapalne w błonie śluzowej i kościach zatok przynosowych wiążą się ze zwiększoną eozynofilią obwodową i ilością komórek kwasochłonnych w badaniu cytologicznym płwociny uzyskanej od pacjentów z astmą oskrzelową.

O długotrwałym procesie zapalnym i nasilonej osteogenezie może świadczyć zwiększona gęstość kości, zmniejszona natomiast – o procesie rzeszotnienia kości. W badaniach własnych wykazano, że im wyższy stopień zaawansowania zmian zapalnych błony śluzowej zatok przynosowych, ocenianej na podstawie klasyfikacji Lund i Macka'ya, tym mniejsza gęstość kości w obrębie ściany dolnej puszki sitowej błędniaka sitowego ($p = 0,02$); a wartości pomiarów gęstości kości w rejonie puszki sitowej błędniaka sitowego u pacjentów z PZZP bez polipów nosa są wyższe niż wartości pomiarów gęstości kości w tym rejonie u pacjentów z PZZP z polipami nosa ($p = 0,01$). Stopień zaawansowania polipów nosa nie ma

istotnego wpływu na gęstość kości w rejonie puszki sitowej (Tuszyńska 2009).

Powyższe stwierdzenia nie znajdują odzwierciedlenia w piśmiennictwie. Pomiary gęstości kości wyrażone w jednostkach Hounsfielda prowadził Cho i in. (2006). Zgodnie z obserwacjami tych autorów przeprowadzonymi u 23 pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych gęstość kości w rejonie puszki sitowej wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania zmian zapalnych błony śluzowej zatok przynosowych ocenianym na podstawie klasyfikacji Lund i Macka'ya. Należy podkreślić, że z tego badania zostali wykluczeni pacjenci z astmą oskrzelową i nadwrażliwością na NLPZ, co może mieć wpływ na wyniki badania, ponieważ przebieg przewlekłego zapalenia zatok przynosowych w tym zespole ma szczególnie agresywny przebieg (Gromek i Krzeski 2007). Wcześniejsze badania prowadzone wyłącznie u pacjentów z astmą aspirynową (astmą oskrzelową i nadwrażliwością na NLPZ) sugerują, że gęstość blaszek kostnych w rejonie puszki sitowej zmniejsza się wraz ze stopniem zacinienia zatok przynosowych obserwowanych w obrazach TK, ocenianych na podstawie klasyfikacji Lund i Macka'ya (Tuszyńska i in. 2005). W badaniu nad jednostronnym zapaleniem zatok przynosowych Cho i in. (2007) wykazali, że w stosunku do blaszek kostnych po stronie zdrowej w ścianach zatok objętych procesem chorobowym gęstość tkanki kostnej w jednostkach HU była wyższa u 72,4% badanych pacjentów. Istotnym zagadnieniem są przyczyny, dla których przewlekłe zapalenie zatok przebiegało u tych pacjentów jednostronnie, na przykład czy występowały, i jakie, odmienności anatomiczne po tej stronie, które mogłyby mieć wpływ na wyniki przeprowadzonego badania. Ponadto do pomiaru gęstości kości blaszki błędniaka sitowego były wybierane losowo, bez stałych punktów pomiaru.

Badania za pomocą technik medycyny nuklearnej

Badanie scyntygraficzne kości, które wyróżnia się dużą czułością, pozwala na ocenę stopnia gromadzenia się znacznika osteotropowego w układzie kostnym i jest uważane obecnie za dobrą obrazową metodę wykrywania chorób kości. Niestety, swoistość badania jest niska, ponieważ znacznik gromadzi się w obszarach o wzmożonych procesach metabolicznych, ukazując podobny obraz zmian bez względu na ich przyczynę – taki sam w przypadku zapaleń kości i nowotworów.

W badaniu zatok przynosowych dotychczas zwykle stosowano scyntygrafię planarną, opierając

analizę wyników badań na subiektywnej ocenie scyntygramów. Próbę opracowania obiektywnej, ilościowej metody oceny wyników badań scyntygraficznych w PZZP oraz ich roli w diagnostyce zapaleń zatok szczękowych podjęła w swojej rozprawie doktorskiej Chmurzyńska (1996). Autorka wykazała, że w zapaleniach zatok szczękowych (ostrzych i przewlekłych) występuje statystycznie znamienne wzrost wskaźnika wychwytu znacznika w rzucie zatok szczękowych, a u chorych z ich przewlekłym ropnym zapaleniem wykazała statystycznie znamiennej zależność wskaźnika wychwytu znacznika od nasilenia dolegliwości oraz nasilenia zmian zapalnych w badaniu ryoskopowym. W miarę rozwoju techniki do badania scyntygraficznego wprowadzono nową metodę: tomografię emisyjną pojedynczych fotonów (ang. *Single Photon Emission Computerized Tomography*, SPECT), której zaletą jest większe zróżnicowanie kontrastowe, lepsza lokalizacja anatomiczna zmian kostnych i możliwość rekonstrukcji trójwymiarowej wyników badania.

Scyntygrafia kości metodą SPECT jest metodą obrazowania używaną do diagnostyki zmian kostnych, takich jak choroba Pageta, przerzuty nowotworowe, zapalenie kości i stawów. Podniesiony wychwyty 99m Tc MDP zwykle odpowiada podniesionemu przepływowi krwi i stopniowi przemiany tkanki kostnej. Jeżeli zwiększony metabolizm kostny i nasilona przebudowa mogą być wykryte za pomocą tej metody, scyntygrafia metodą SPECT może pomóc zlokalizować miejsce patologii kostnej (*osteitis*), związane z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych, bez potrzeby uzyskania materiału do badań histopatologicznych metodą chirurgiczną (Catalano i in. 2007b). Jang i in. (2002) powiązali stwierdzone zmiany w tkance kostnej w badaniu scyntygraficznym zatok przynosowych metodą SPECT z gorszym wynikiem operacji endoskopowych zatok przynosowych. Saylam i in. (2009) zaobserwowali, że pacjenci ze znacznym gromadzeniem znacznika osteotropowego w tkance kostnej zatok przynosowych w badaniu scyntygraficznym metodą SPECT słabiej reagują na leczenie zachowawcze PZZP niż pacjenci z małym gromadzeniem znacznika, stwierdzonym w tym badaniu.

W badaniach własnych wykazano, że im wyższy stopień zaawansowania zmian zapalnych błony śluzowej zatok przynosowych w obrazach TK zatok przynosowych, tym wyższy stopień zaawansowania zmian zapalnych w tkance kostnej ścian zatok przynosowych w badaniu scyntygraficznym metodą SPECT (skala Lund i Mackaya – $p = 0,00001$, klasyfikacja Kennedy'ego – $p = 0,0003$). W badanej grupie u pacjentów z PZZP z polipami

nosa występowało znamienne większe gromadzenie znacznika osteotropowego w tkance kostnej ścian zatok przynosowych niż u pacjentów z PZZP bez polipów nosa ($p = 0,002$). Czas trwania objawów PZZP nie wpływał na stopień gromadzenia znacznika osteotropowego (Tuszyńska 2009).

Przytoczone wyniki znajdują potwierdzenie w badaniu Saylama i in. (2009), w którym autorzy wykazali, że wyniki badania zatok przynosowych metodą SPECT korelują ze stopniem zaawansowania przewlekłego zapalenia zatok przynosowych w ten sposób, że im wyższy stopień zaawansowania zmian zapalnych w badaniu scyntygraficznym metodą SPECT, tym wyższy stopień zaawansowania zmian zapalnych w badaniu tomografii komputerowej. Catalano i in. (2007b) wykonali badania TK i scyntyografię metodą SPECT u 30 pacjentów z PZZP i udowodnili związek pomiędzy uzyskaną punktacją w skali Lund i Mackaya a liczbą zatok przynosowych, w których ścianach obserwowano patologiczne gromadzenie znacznika osteotropowego (współczynnik korelacji 0,486, $p=0,006$). W omawianej publikacji występowała pacjenci, u których pomimo braku stwierdzonych zmian w zatokach w badaniu TK, w badaniu scyntygraficznym wykazano stan zapalny tkanki kostnej. Podobnie w badaniach własnych wykazano, że u niektórych pacjentów może występować podniesiony wychwyty 99m Tc MDP w tkance kostnej i jednocześnie niewielkie zmiany w błonie śluzowej stwierdzone w badaniu TK (Tuszyńska 2009). Można to tłumaczyć w ten sposób, że zapalenie tkanki kostnej stwierdzane w badaniu scyntygraficznym metodą SPECT odzwierciedla biologiczną aktywność mediatorów ostrego stanu zapalnego, które mogą wywołać dynamiczny proces przemodelowania tkanki kostnej (Catalano i in. 2007b). Badania na zwierzętach stały się podstawą do wysunięcia teorii, że stan zapalny błony śluzowej jednej zatoki może wywoływać zapalenie tkanki kostnej w miejscach odległych poprzez mediatory stanu zapalnego (Perloff i in. 2000, Khalid i in. 2002), co może być przyczyną omówionych obserwacji u pacjentów z PZZP. Jest także prawdopodobne, że u ludzi niektóre zmiany w błonie śluzowej zatok ustępują wcześniej niż zmiany w tkance kostnej, co może tłumaczyć występowanie uporczywych dolegliwości ze strony zatok przynosowych u pacjentów, u których nie stwierdza się zmian w błonie śluzowej zatok przynosowych w badaniu TK.

Jang i in. (2002) zastosowali scyntyografię kości metodą SPECT do diagnostyki przewlekłego zapalenia zatok przynosowych u pacjentów zakwalifikowanych do operacji endoskopowej

zatok przynosowych. Stwierdzili znacząco wyższy wychwyty radionukleotydu w rejonie sitowia u pacjentów z gorszym wynikiem pooperacyjnym niż u osób z terapeutycznym sukcesem. Catalano i in. (2007a) potwierdzili związek pomiędzy zwiększonym wychwytem znacznika osteotropowego w badaniu SPECT zatok przynosowych w obrębie kości sitowych a *osteitis* przedniej ściany puszek sitowej stwierdzonym w badaniu histopatologicznym w postaci nieuporządkowanej, splotowatej, młodej tkanki kostnej. Autorzy wykazali dużą czułość badania scyntygraficznego metodą SPECT w wykrywaniu zmian zapalnych ścian kostnych zatok w przebiegu PZZP.

W przeprowadzonych własnych doświadczeniach u pacjentów ze stwierdzonym w badaniu histopatologicznym w mikroskopie świetlnym *osteitis* w tkance kostnej błędniaka sitowego wykazano wyższą ekspresję interleukiny 6 ($p = 0,0003$), interleukiny 11 ($p = 0,02$) oraz czynnika martwicy nowotworów α ($p = 0,003$) niż w grupie pacjentów bez *osteitis*. Natomiast poziom ekspresji interleukiny 1β i transformującego czynnika wzrostu β był taki sam w obu grupach pacjentów. Wzmoczona ekspresja mediatorów zapalenia (IL- 1β , IL-6 i TNF- α) może potwierdzać aktywny proces zapalny, toczący się w tkance kostnej (Tuszyńska 2009).

Poziom ekspresji IL- 1β był wyższy u pacjentów z naciekiem eozynofilowym w błonie śluzowej

powyżej 50 komórek w polu widzenia w badaniu histopatologicznym w stosunku do pozostałych grup pacjentów ($p=0,03$). Natomiast poziom ekspresji IL-6 był wyższy u pacjentów z naciekiem eozynofilowym w błonie śluzowej powyżej 25 komórek w polu widzenia w stosunku do grup z naciekiem mniejszym niż 26 komórek eozynofilowych w błonie śluzowej ($p=0,03$). Wykazano statystycznie znamiennej zależności pomiędzy występowaniem nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) u pacjentów z PZZP a wyższą ekspresją genu IL- 1β , IL-6 i IL-11 w tkance kostnej błędniaka sitowego (odpowiednio: $p=0,02$, $p=0,001$, $p=0,02$). Jeżeli zwiększony poziom ekspresji tych markerów świadczy o procesie zapalnym toczącym się w tkance kostnej, oznacza to, że *osteitis* znacznie częściej występuje u pacjentów z eozynofilowym zapaleniem błony śluzowej zatok przynosowych i u pacjentów z nadwrażliwością na niesteroidowe leki przeciwzapalne (Tuszyńska 2009).

Podsumowując, istnieje wiele dowodów na to, że w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych stanem zapalnym są objęte wszystkie struktury ścian zatok przynosowych, to jest zarówno błona śluzowa zatok, jak i tkanka kostna. *Osteitis* w tkance kostnej można wykazać za pomocą badań obrazowych, histopatologicznych i molekularnych. Znaczenie tego zjawiska dla procesu terapeutycznego nie jest jeszcze poznane i z pewnością wymaga dalszego wyjaśnienia. ●

Projekt badawczy KBN
nr 0660/PO5/2004/27

Kierownik projektu prof. A. Krzeski.

PIŚMIENNICTWO

- Barański A., Kalczak M., Szymańska S. (1977) Obraz histologiczny kostnej ściany zatoki szczękowej w jej przewlekłym zapaleniu. *Otolaryng. Pol.*, supl. XXX, 332-334.
- 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., Stankiewicz J.A., Anon J., Denny J., Emanuel I., Levine H. (2003) Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 129, Suppl. 3, 1-32.
- Biedlingmaier J.F., Whelan P., Zoarski G., Rothman M. (1996) Histopathology and CT analysis of partially resected middle turbinates. *Laryngoscope*, 106, 102-104.
- Bolger W.E., Leonard D., Dick E.J., Stierna P. (1997) Gram negative sinusitis: a bacteriologic and histologic study in rabbits. *Am. J. Rhinol.*, 11, 15-25.
- Catalano P.J., Dolan R., Romanow J., Payne S.C., Silverman M. (2007a) Correlation of Bone Scintigraphy With Histopathology of the Ethmoid Bulla: Preliminary Investigation. *Annals of Otolaryngology and Laryngology* 116, 9, 647-652.
- Catalano P.J., Spencer C.P., Choi E., Shah R. (2007b) Correlation between computed tomography and bone single photon emission-computed tomography scintigraphy in patients with chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol.*, 21, 4, 433-438.
- Chmurzyńska A. (1996) Badania scyntygraficzne znacznikiem osteotropowym w rozpoznawaniu zapaleń zatok szczękowych. Praca doktorska. Centralny Szpital Kliniczny WAM, Warszawa.
- Cho S.H., Kim S.Y., Lee K.Y., Lee H.C. (2007) New bone formation of unilateral rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol.*, 21, 1, 37-39.

- Cho S.H., Min H.J., Han H.X., Paik S.S., Kim K.R. (2006) CT analysis and histopathology of bone remodeling in patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 135, 404-408.
- Dziezic-Gocławska A. (1994) Modelowanie strukturalne i przebudowa wewnętrzna tkanki kostnej. *Nowa Klin.* 5, 3-6.
- Fokkens W.J., Lund V.J., Bachert C. (2005) European Academy of Allergology and Clinical Immunology – European position paper on rhinosinusitis and nasal polyposis (EP3OS). *Rhinology, Suppl.* 18, 1-87.
- Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. (2007) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group – European position paper on rhinosinusitis and nasal polyposis (EP3OS). *Rhinology, Suppl.* 20, 1-134.
- Giacchi R.J., Lebowitz R.A., Yee H.T., Light J.P., Jacobs J.B. (2001) Histopathologic evaluation of the ethmoid bone in chronic sinusitis. *Am. J. Chinol.*, 15, 3, 193-197.
- Górecki A., Babiak I. (2001) Leczenie zakażeń w obrębie narządu ruchu. W: *Antybiotyki w profilaktyce i leczeniu zakażeń*. Red: W. Hryniewicz, J. Mészáros. PZWL, Warszawa, 732-770.
- Goździk-Żolnierkiewicz T., Krzeski A. (2008) Powikłania zapaleń zatok przynosowych. W: *Zapalenia zatok przynosowych*. Red.: A. Krzeski, I. Gromek. Via Medica, Gdańsk, 157-182.
- Gromek I., Krzeski A. (2007) Rynologiczne aspekty astmy aspirynowej. *Via Medica, Gdańsk*, 1-150.
- Hwang P., Montone K.T., Gannon F.H., Senior B.A., Lanza D., Kennedy D.W. (1999) Applications of in situ hybridization techniques in the diagnosis of chronic sinusitis. *Am. J. Rhinol.*, 131, 335-338.
- Jang Y.J., Koo T.W., Chung S.Y., Park S.G. (2002) Bone involvement in chronic sinusitis assessed by 99mTc-MDP bone SPECT. *Clin. Otolaryngol.*, 27, 3, 156-161.
- Kacker A., Huang C., Anand V. (2002) Incidence of chronic hyperostotic rhinosinusitis in patients undergoing primary sinus surgery compared to revision surgery. *Rhinology* 40, 80-82.
- Kennedy D.W. (1992) Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope* 102, 1-18.
- Kennedy D.W. (2001) *Functional Endoscopic Sinus Surgery: Anesthesia, Technique, and Postoperative Management*. W: *Diseases of the Sinuses. Diagnosis and Management*. Red.: D.W. Kennedy, W.E. Bolger, S.J. Zinreich. B.C. Decker Inc. Hamilton, London, 211-222.
- Kennedy D.W., Senior B.A., Gannon F.H., Montone K.T., Hwang P., Lanza D.C. (1998) Histology and histomorphometry of ethmoid bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*, 108, 502-507.
- Khalid A.N., Hunt J., Perloff J.R., Kennedy D.W. (2002) The role of bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 112, 11, 1951-1957.
- Kim H.J., Dhong H.J., Lee H.J., Chung Y.J., Yim Y.J., Oh J.W. (2006) Hyperostosis may affect prognosis after primary endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 135, 94-99.
- Kim H.Y., Kim M.B., Dhong H.J., Jung Y.G., Min J.Y., Chung S.K., Lee H.J., Chung S.C., Ryu N.G. (2008) Changes of maxillary sinus volume and bony thickness of the paranasal sinuses in longstanding pediatric chronic rhinosinusitis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 72, 103-108.
- Kocak M., Smith T.L., Smith M.M. (2002) Bone involvement in chronic rhinosinusitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 10, 1, 49-52.
- Królicki L. (1995) *Medycyna nuklearna*. Fundacja im. Ludwika Rydygiera, Warszawa.
- Kumlien J., Stierna P., Schiratzki H. (1991) Autoradiographic findings in experimental sinusitis in rabbits. *Rhinology*, 29, 193-199.
- Kwan Tat S., Padrines M., Théoleyre S., Heymann D., Fortun Y. (2004) IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 15, 1, 49-60.
- Lee J.T., Kennedy D.W., Palmer J.N., Feldman M., Chiu A.G. (2006) The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: a clinicopathological study. *Am. J. Rhinol.*, 20, 3, 278-282.
- Lund V.J., Harvey W., Meghji S., Harris M. (1988) Prostaglandin synthesis in the pathogenesis of fronto-ethmoidal mucocoeles. *Acta Otolaryngol. Stockh.*, 106, 1-2, 145-151.
- Lund V.J., Henderson B., Song Y. (1993) Involvement of cytokines and vascular adhesion receptors in the fronto-ethmoidal mucocoeles. *Acta Otolaryngol. Stockh.*, 113, 4, 540-546.
- Lund V.J., Mackay I. (1993) Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 31, 183-184.
- Lund V.J., Milroy C.M. (1991) Fronto-ethmoidal mucocoeles: a histopathological analysis. *J. Laryngol Otol.*, 105, 11, 921-923.
- May M., Levine H. (1993) *Endoscopic Sinus Surgery*. Thieme Medical Publishers, New York, 105-125.
- Mehta V., Campeau N.G., Kita H., Hagan J.B. (2008) Blood and Sputum Eosinophil Levels in Asthma and Their Relationship to Sinus Computed Tomographic Findings. *Mayo Clin. Proc.*, 83, 6, 671-678.
- Meltzer E.O., Hamilos D.L., Handley J.A., Lanza D.C., Marple B.F., Nicklas R.A., Bachert C., Baraniuk J., Baroody F.M., Benninger M.S., Brook I., Chowdhury B.A., Druce H.M., Durham S., Ferguson B., Gwaltney J.M. Jr, Kaliner M., Kennedy D.W., Lund V., Naclerio R., Pawankar R., Piccirillo J.F., Rohane P., Simon R., Slavin R.G., Togias A., Wald E.R., Zinreich S.J. (2004) *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American Academy of Otolaryngic Allergy; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American College of Allergy, Asthma and Immunology; American Rhinologic Society – Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care*. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 131, 6, 1-62.
- Nair S.P., Meghji S., Wilson M., Reddi K., White P., Henderson B. (1996) Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions. *Infect. Immun.*, 64, 7, 2371-2380.
- Nakanishi M., Haruna S., Wada K., Otori N., Moriyama H. (2004) Outcomes of frontal mucocoele marsupialization: endonasal and external approaches. *Am. J. Rhinol.*, 18, 247-252.
- Norlander T., Westrin K.M., Stierna P. (1994) The inflammatory response of the sinus and nasal mucosa during sinusitis: implications for research and therapy. *Acta Otolaryngol., Suppl.* 515, 38-44.
- Perloff J.R., Gannon F.H., Bolger W.E., Montone K.T., Orlandi R., Kennedy D.W. (2000) Bone involvement in sinusitis: an apparent pathway of spread of disease. *Laryngoscope*, 110, 2095-2099.
- Piccirillo J.F., Merritt M.G., Jr., Richards M.L. (2002) Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 126, 1, 41-47.
- Richtsmeier W.J. (2001) Top 10 reasons for endoscopic maxillary sinus surgery failure. *Laryngoscope* 111, 1952-1956.
- Saylam G., Görgülü O., Korkmaz H., Dursun E., Ortapamuk H., Eryilmaz A. (2009) Do single-photon emission computerized tomography findings predict severity of chronic rhinosinusitis: a pilot study. *Am. J. Chinol. Allergy*, 23, 2, 172-176.
- Takayanagi H. (2005) Inflammatory bone destruction and osteoimmunology. *J. Periodont. Res.*, 40, 4, 287-293.
- Tuszyńska A., Krzeski A., Grabowska-Derlatka L., Pacho R., Gromek I. (2005) Bone density of the ethmoid and the sphenoid septum in the aspirin-exacerbated respiratory disease. XVIII IFOS World Congress. Rzym 2005, Abstract book, 173.
- Tuszyńska A. (2009) Zapalenia kości w przebiegu przewlekłych zapaleń zatok przynosowych – wybrane zagadnienia. *Praca doktorska*. Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa.
- Walsh N.C., Crotti T.N., Goldring S.R., Gravalles E.M. (2005) Rheumatic diseases: the effects of inflammation on bone. *Immunol. Rev.*, 208, 228-251.

ALERGIA NA LEKI

dr med. Agnieszka Krauze

DRUG ALLERGY

The author presents the most important issues considering drug allergies. This type of adverse reaction is unpredictable and difficult to prevent. Diagnostic procedures with specific recommendations for patients with drug allergy are discussed.

(Mag. ORL, 2010, 34, IX, 60–65)

Key words:

drug allergy, local anesthetics, antibiotics

PRACA RECENZOWANA

Klinika Pneumonologii
i Chorób Alergicznych Wieku Dziecięcego WUM
Kierownik: prof. dr med. Marek Kulus
ul. Działdowska 1, 01-184 Warszawa

Następstwem stałego wzrostu ilości nowych leków stosowanych w leczeniu i diagnostyce chorób, jest wzrost reakcji niepożądanych występujących po ich podaniu. Zjawisko to jest pogwałceniem podstawowej zasady praktyki medycznej, jaką jest „*Primum non nocere*”.

Niepożądana reakcja na lek to zgodnie z definicją WHO niezamierzona i szkodliwa reakcja występująca u człowieka po zastosowaniu terapeutycznej dawki leku podanej w celach terapeutycznych, diagnostycznych lub profilaktycznych. Definicja wyklucza terapeutyczne niepowodzenie, które może być przez pacjenta odebrane jako niepożądane reakcje na lek.

Brak precyzyjnych danych dotyczących częstości występowania reakcji polekowych jest spowodowany niedoskonałymi systemami rejestracji takich reakcji oraz trudną, wynikającą z nie do końca poznanych mechanizmów, diagnostyką (Andersen 1992).

Bardziej szczegółowe informacje można uzyskać na temat chorych przebywających w szpitalach.

Niepożądane reakcje na leki są przyczyną 2% hospitalizacji, a 15–30% hospitalizowanych osób doświadcza tego typu objawów.

Zgony spowodowane reakcjami polekowymi mogą dotyczyć 0,01% pacjentów chirurgicznych oraz 0,17% wszystkich chorych pozostających w szpitalu. Większość przypadków śmiertelnych dotyczy pacjentów w stanie terminalnym.

Alergia na leki obejmuje jedynie 6–10% wszystkich obserwowanych niepożądanych reakcji polekowych. Szacuje się, że około 5% dorosłych może mieć alergię na jeden i więcej leków (Pattersons 2002).

Niepożądane reakcje polekowe można zaklasyfikować do dwóch kategorii:

- Typ pierwszy (A) obejmuje przewidywalne, częste reakcje (80%), nierzadko związane z wysoką dawką, farmakologicznym działaniem leku, interakcjami pomiędzy lekami. Ten rodzaj reakcji może dotyczyć każdego chorego.
- Typ drugi (B) obejmuje rzadkie, trudne

do przewidzenia reakcje, często zależne od predyspozycji genetycznych. Do tego typu reakcji kwalifikujemy: alergię (nadwrażliwość alergiczna), idiosynkrazję i pseudoalergię (nadwrażliwość niealergiczna) oraz nietolerancję (de Shazo 1997).

Alergia (nadwrażliwość alergiczna) na lek jest to reakcja, w której patogenezę jest zaangażowany układ immunologiczny. W rezultacie wytwarzane są swoiste przeciwciała, uczulone limfocyty lub obydwa czynniki.

Idiosynkrazja to reakcja, w której po terapeutycznej dawce leku następuje niespodziewana i całkowicie odmienna od spodziewanego efektu reakcja nieimmunologiczna.

Reakcje pseudoalergiczne są natychmiastowymi, zwykle uogólnionymi reakcjami wywołanymi uwolnieniem mediatorów z komórek tucznych w mechanizmie IgE-niezależnym. Mogą wystąpić już po pierwszym podaniu leku. Pewne leki, takie jak opiaty, wankomycyna, polimiksyna B, D-tubokuraryna mogą bezpośrednio uwalniać mediatory z komórek tucznych, prowadząc do wystąpienia pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego, a nawet anafilaksji (VanArsdel 1992).

CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA ALERGII NA LEKI

Zidentyfikowano kilka czynników mających wpływ na indukowanie reakcji immunologicznej. Istotne są:

1. Właściwości leku i sposób terapii:
 - polimeryzacja lub zanieczyszczenie makromolekułami
 - substancje dodatkowe zastosowane w procesie technologicznym
 - ekspozycja na krzyżowo reagujące epitopy.
2. Typ schorzenia i charakterystyka pacjenta:
 - konieczność długiej lub powtarzalnej terapii (mukowiscydoza, AIDS, SLE, zaburzenia odporności)
 - leczenie towarzyszące (allopurinol, amoksylicyna)
 - choroby towarzyszące (EBV i amoksylicyna, AIDS i sulfonamidy)
 - wiek (częściej dorośli)
 - płeć (częściej kobiety)
 - reakcje na leki w wywiadzie
 - atopia (IgE-zależne reakcje)
 - czynniki genetyczne (pewne fenotypy predysponują do alergii na leki):
 - HLA-B7, DR2, DR3
 - alergia na insulinę
 - HLA-DR4 – SLE po hydralazynie

- HLA1502 – SJS/TEN po karbamazepinie
- HLA DRB1-1302 i DQ0609
- pokrzywka aspirynowa).

- sposób metabolizmu leku (wolni acetylatorzy mogą rozwinąć reakcję po hydralazynie i prokainamidzie) (Pattersons 2003).

PATOMECHANIZM ALERGII NA LEKI

Potencjalna zdolność leków do wywoływania alergii w dużej mierze zależy od ich chemicznych właściwości.

Leki o dużej masie cząsteczkowej, takie jak surowice, leki hormonalne (insulina), enzymatyczne (streptokinaza, L-asparaginaza), będąc kompletnymi antygenami mogą wywołać reakcję immunologiczną.

Jeżeli substancje mają masę molekularną poniżej 4000 daltonów, ich immunogenowość jest słaba lub jej brak.

Większość leków to związki o małej masie cząsteczkowej (poniżej 1000 daltonów), tzw. hapteny, czyli antygeny niepełne, które stają się immunogenne przez kowalencyjne połączenie z nośnikiem będącym zwykle białkiem osocza czy tkanek.

Takie połączenie leku z nośnikiem jest antygenem przechwytywanym przez komórki prezentujące antygen, ulegającym przetworzeniu i zaprezentowaniu limfocytom T.

Pewne leki mogą bezpośrednio wiązać się z antygenami HLA na komórkach APC i pobudzać limfocyty T, zachowując się jak superantygeny.

Leki często indukują odpowiedź immunologiczną, ale jedynie u niewielkiej liczby chorych stwierdza się klinicznie reakcje nadwrażliwości. Przykładem mogą być pacjenci otrzymujący penicylinę lub insulinę, u których w większości występują swoiste przeciwciała, a jedynie u ok. 1% pojawiają się objawy alergiczne.

Każdy antygen może zapoczątkować różne, często złożone reakcje immunologiczne. Leki wykazują związek ze wszystkimi reakcjami zaproponowanymi w podziale reakcji alergicznych wg Gella i Coombsa (**tab. 1**) (Jager 1997).

Sama penicylina wiąże się z występowaniem wszystkich typów reakcji: pokrzywka i anafilaksja po jej podaniu jest przykładem reakcji typu I, anemia hemolityczna – reakcji typu II, reakcja rodzaju choroby posurowiczej – typu III, a kontaktowe zapalenie skóry po miejscowo zastosowanej penicylinie (w przeszłości częsty składnik maści) to przykład reakcji typu IV.

Tabela 1. Klasyfikacja wg Gella-Coombsa

Mechanizm	Przykłady reakcji
I Natychmiastowy (IgE-zależny)	pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny
II Reakcje cytotoksyczne (IgG/IgM)	anemia hemolityczna małopłytkowość
III Odkładanie kompleksów immunologicznych	choroba posurowicza, zapalenie naczyń, zapalenie nerek
IV Reakcje opóźnione (mediowane przez limfocyty T)	wyprysk kontaktowy, wysypki pęcherzowe

KLINICZNA KLASYFIKACJA ALERGICZNYCH REAKCJI NA LEKI

Alergia na leki może objawiać się pod postacią reakcji uogólnionej lub narządowej. Wystąpienie pierwszych objawów może być natychmiastowe (10-30 minut), zwykle nie później niż po upływie 60 minut od podania leku. Można wówczas obserwować pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wstrząs anafilaktyczny. Leki mogą też wywoływać reakcje przyspieszone (1-72 godziny) oraz opóźnione i późne (po 3 dniach) (Van Arsdel 1997).

Reakcje uogólnione:

- reakcje natychmiastowe (anafilaktyczne i anafilaktoidalne);
- choroba posurowicza i reakcje typu choroby posurowicznej;
- gorączka polekowa;
- toczeń polekowy.

Reakcje narządowe:

- skórne (osutki plamisto-grudkowe, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, kontaktowe zapalenie skóry, rumień trwały);
- płucne (skurcz oskrzeli, alergiczne zapalenie pęcherzyków, zwłóknienie, eozynofilowe zapalenie płuc, niekardiogeny obrzęk płuc);
- hematologiczne (niedokrwistość hemolityczna, trombocytopenia, agranulocytoza);
- wątrobowe (cholestaza, zapalenie wątroby);
- nerkowe (kłębkowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, śródmiąższowe zapalenie nerek);
- serce (zapalenie mięśnia serca);
- objawy neurologiczne.

POLEKOWE REAKCJE UOGÓLNIONE

Określenie anafilaksja dotyczy reakcji IgE-zależnych, natomiast reakcje anafilaktoidalne to

reakcje klinicznie nie do odróżnienia, ale występujące w mechanizmie IgE-niezależnym.

Większość objawów następuje w ciągu pierwszych 30 minut od podania leku, niestety zgon również może wystąpić w tak krótkim czasie.

Zwykle ten typ reakcji występuje po parenteralnym podaniu leku, ale może pojawić się również po doustnej, przezskórnej czy oddechowej ekspozycji na lek. W tabeli 2 zamieszczono leki najczęściej związane z występowaniem reakcji natychmiastowej.

Tabela 2. Leki związane z wystąpieniem reakcji natychmiastowej

Reakcje anafilaktyczne (IgE-zależne)	Reakcje anafilaktoidalne (IgE-niezależne)
antybiotyki	
beta-laktamowe	środki kontrastowe
wyciągi alergenowe	aspiryna
surowice	NSAID
insulina	dextran
szczepionki	leki anestetyczne (czasem też IgE-zal.)
streptokinaza	protamina
L-asparaginaza	wankomycyna
cisplatyna	ciprofloksacyna
lataks	paclitaxal (Taxol)

Polekowy zespół choroby posurowicznej

Choroba posurowicza klasycznie występuje po podaniu surowic obcogatunkowych. Polekowy zespół choroby posurowicznej wiąże się przede wszystkim z podaniem antybiotyków beta-laktamowych, przede wszystkim cefakloru, amoksyliny i cefaleksyny.

Zwykle pierwsze objawy tego schorzenia występują od 6 do 21 dni po podaniu leku. Pojawienie się dolegliwości współlistnieje z powstaniem kompleksów immunologicznych.

Najistotniejsze symptomy to: gorączka, zmiany skórne (zwykle w typie pokrzywki), powiększenie węzłów chłonnych, obrzęki stawów. W terapii stosuje się leki przeciwhistaminowe, w przypadku bardziej nasilonych objawów – glikokortykosteroidy.

Gorączka polekowa

Gorączka może być jedynym objawem alergii polekowej. Objaw ten budzi wątpliwości, zwłaszcza u chorych leczonych z powodu infekcji. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się leukocytozę z przesunięciem w lewo, niewielkiego stopnia eozynofilię, nieco podwyższony OB.

Zwykle wzrost temperatury ustępuje w ciągu 48–72 godzin od podania leku. Preparatami związanymi z reakcją tego typu są: sulfonamidy, preparaty jodowe, atropina, fenotiazyna.

Toczeń polekowy

Ten rodzaj reakcji występuje przede wszystkim po długotrwałym stosowaniu hydralazyny, prokainamidu, metyldopy, izoniazydu, chlorpromazyny.

Do dominujących objawów należy wówczas: gorączka, bóle i obrzęki stawów, osłabienie, zapalenie opłucnej i osierdzia. Odstawienie preparatu powoduje ustąpienie dolegliwości w ciągu kilku dni do kilku tygodni.

NAJCZĘSTSZE POLEKOWE REAKCJE NARZĄDOWE

Reakcje skórne są najczęściej występującą niepożądaną reakcją polekową u 2–3% hospitalizowanych chorych. Najczęstszą przyczyną są antybiotyki beta-laktamowe (ampicylina, amoksylicyna), sulfonamidy (trimetoprim + sulfametoksazol), NLPZ, leki przeciwdrgawkowe.

Najpowszechniej występująca postać tych zmian to osutki plamiste i plamisto-grudkowe (odropodobne).

Zwykle wykwity pojawiają się po kilku dniach przyjmowania leku, lokalizują się na tułowiu i kończynach, zwykle ustępują w ciągu kilku dni po zaprzestaniu podawania leku.

Zmianom może towarzyszyć świąd oraz złuszczenie skóry w fazie ustępowania zmian. Uważa się, że każdy lek może wywołać tego typu reakcję, ale najczęściej występuje ona po antybiotykach beta-laktamowych, sulfonamidach, lekach przeciwpadaczkowych i pyrazolonach.

Drugą najczęstszą wysypką polekową jest pokrzywka z lub bez obrzęku naczyń nerwowych (obrzęk Quinckego). Może on pojawić się jako jedyny objaw lub być częścią reakcji uogólnionej, takiej jak anafilaksja lub choroba posurowicza. Zwykle odpowiedzialny za wysypkę jest mechanizm IgE-zależny, ale opisywane są też reakcje pseudoalergiczne.

Wykwity pokrzywkowe mogą pojawić się już na początku leczenia, ale też po kilku dniach, nawet tygodniach. Wykwity nie powinny utrzymywać się w tych samych miejscach powyżej 24 godzin, a pojawiać się w nowych miejscach mogą przez 1–2 tygodnie.

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry jest powodowane przez leki i ich komponenty stosowane miejscowo na skórę (przykład reakcji IV typu). Pacjenci zagrożeni zwiększonym ryzykiem

wystąpienia tej reakcji to chorzy z owrzodzeniami nóg, okołodobytniczym stanem zapalnym i egzemą dłoni. Najczęściej uczulenie powodują: neomycyna, benzokaina, etylenodwuamina, rzadziej tiomersal, bacytracyna czy miejscowo stosowane glikokortykosteroidy.

Rumień wielopostaciowy

Ta jednostka chorobowa została podzielona na postać mniejszą, tj. *erythema multiforme minor* z zajęciem lub bez błon śluzowych, oraz postać większą – *erythema multiforme major* z zajęciem co najmniej dwóch błon śluzowych oraz objawami narządowymi. Postać ciężką uważa się za identyczną z zespołem Stevensa-Johnsona.

Zmiany skórne mają charakter rumieniowych, polimorficznych wykwitów, zwykle o symetrycznej lokalizacji, mogą obejmować błony śluzowe.

Patogeneza tego typu reakcji nie została całkowicie wyjaśniona. Badania histopatologiczne zajętych tkanek są podobne do obrazu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi, zmiany mają najprawdopodobniej charakter immunologiczny.

Zespół Stevensa-Johnsona

Przyczyną około połowy przypadków tego zespołu są leki, inne to zakażenia patogenami *Herpes*, *Mycoplasma*, *Streptococcus*. Zmiany o typie wykwitów: rumieniowych, pęcherzowych, nekrotycznych, także obejmujących co najmniej dwie błony śluzowe, zwykle jamy ustnej i spojówek, pojawiają się w ciągu kilku godzin do kilku dni po podaniu leku. Inne występujące objawy to: gorączka, bóle stawowo-mięśniowe, zaburzenia funkcji nerek, wątroby, płuc, zapalenie skóry.

Lekami najczęściej związanymi z zespołem Stevensa-Johnsona są: sulfonamidy, zwłaszcza połączenie trimetoprim + sulfametoksazol, leki przeciwdrgawkowe (karbamazepina), barbiturany, fenylbutazon, piroxicam, sporadycznie cefalosporyny, chinolony, wankomycyna, NLPZ. Objawy pojawiają się zwykle od 1 do 3 tygodni od rozpoczęcia terapii.

ROZPOZNAWANIE ALERGII NA LEKI

Podejrzenie reakcji alergicznej na lek zwykle zostaje wysunięte przez lekarza prowadzącego po wystąpieniu niewyjaśnionych objawów w trakcie przyjmowanego przez chorego leku.

Niezwykle istotne jest uzyskanie informacji o wszystkich aktualnie i w ciągu ostatniego miesiąca przyjmowanych lekach, jak również

o jakichkolwiek objawach polekowych które występowały w przeszłości.

Teoretycznie każdy lek może wywołać reakcję alergiczną, również ten sam lek może wywołać różne objawy. Istotna jest zatem znajomość leków najczęściej wiązanych z alergią.

Nadwrażliwość na lek jest bardzo prawdopodobna, jeśli dane z wywiadu i zmiany w badaniu fizykalnym odpowiadają manifestacji immunologicznej reakcji polekowej, istnieje związek czasowy pomiędzy przyjęciem leku a wystąpieniem reakcji oraz potwierdzone dane, że lek z określonej grupy chemicznej wywołuje takie właśnie reakcje.

PRZEGLĄD METOD DIAGNOSTYCZNYCH

1. Szczegółowy wywiad.
2. Testy *in vivo*:
 - testy skórne (punktowe i śródskórne) szczególnie istotne w reakcjach IgE-zależnych;
 - testy płatkowe przydatne przy reakcjach opóźnionych;
 - testy prowokacyjne.
3. Testy *in vitro* (klinicznie mało przydatne):
 - IgE specyficzne z alergenami leków;
 - IgG i IgM specyficzne z alergenami leków;
 - test transformacji blastycznej limfocytów;
 - badania: aktywacji komplementu, uwalniania mediatorów, wykrywania kompleksów immunologicznych.

Wywiad

Podstawą diagnostyki alergii na lek jest szczegółowo zebrany wywiad: obraz kliniczny objawów odpowiada manifestacji alergicznej reakcji polekowej, musi istnieć związek czasowy pomiędzy podaniem leku a wystąpieniem objawów, nie powinna istnieć inna przyczyna symptomów występujących u chorego.

Testy *in vivo*

Punktowe testy skórne i testy śródskórne jako metoda diagnostyczna IgE-zależnych reakcji mogą być niezwykle istotne w wielu klinicznych przypadkach. Warunkiem przeprowadzenia testów jest odstawienie leków antyhistaminowych oraz trójcyklicznych antydepresantów. Wskazane jest wykonanie kontroli negatywnej (z rozpuszczalnikiem) oraz pozytywnej (z histaminą).

Ze względów bezpieczeństwa pacjenta warunkiem wykonania testów śródskórnych jest ujemny wynik testu punktowego. Dodatni wynik testów jest dowodem na obecność przeciwciał IgE skierowanych przeciwko lekowi i zwiększo-

nego ryzyka wystąpienia reakcji natychmiastowej. W praktyce testy te są wystandaryzowane dla niewielu leków. Wysoką wartość predykcyjną mają testy dla penicylin, insulin, streptokinazy. W przypadku penicylin ujemny wynik testów z większą i mniejszą determinantą oznacza, że 97–99% chorych będzie dobrze tolerowało podany lek.

Testy skórne są przeciwwskazane w zespole Stevens-Johnsona, toksycznej epidermolizie, układowym zapaleniu naczyń, chorobie posurowiczej oraz ciężkiej anafilaksji (Jager i Merk 1997).

Testy płatkowe znajdują zastosowanie w diagnostyce reakcji późnych, o typie reakcji kontaktowych. Odpowiednio rozcieńczony lek, zawieszony w wazelinie, zabezpieczony pojemniczkami i przyklejony plasterem, nakłada się na skórę pleców. Odczyt następuje po 48, 72 i 96 godzinach.

Testy prowokacyjne – podstawową zasadą prób prowokacji jest podawanie początkowo bardzo niewielkiej ilości leku, następnie w ciągu godzin lub dni stopniowo wzrastających jego dawek aż do osiągnięcia dawki terapeutycznej. Zwykle dawka inicjująca stanowi 1% dawki terapeutycznej, a nawet, jeśli reakcja alergiczna była poważna, jest to dawka 100–1000 razy niższa. Jeśli reakcja miała charakter reakcji ostrej, zwiększanie dawki następuje w przerwach, co 15–30 minut tak, aby procedura była zakończona do 4 godzin. Jeśli natomiast reakcja miała charakter opóźniony, to wówczas podawanie przedłuża się do 24–48 godzin (Anderson 1992; Shazo de i Kemp 1997; Jager i Merk 1997). Jeżeli podczas próby prowokacji nastąpi reakcja alergiczna, podejmuje się decyzję o przerwaniu próby. Bezpośrednia próba prowokacji ze wzrastającymi dawkami leków stanowi tzw. złoty standard diagnostyki alergii na leki, zwłaszcza dla niesteroidowych leków przeciwzapalnych i dla preparatów miejscowo znieczulających.

Prób prowokacyjnych nie należy mylić z odczulaniem na leki. Odczulanie przeprowadza się u chorych, którzy wymagają podania leku, a którym udowodniono alergię na ten lek. Próby takie powinny być przeprowadzone bezpośrednio przed leczeniem. Nie jest zalecane profilaktyczne podanie leku antyhistaminowego i glikokortykosteroidów przed prowokacją, ponieważ niewielkie objawy mogą zostać zamaskowane, a przy zwiększaniu dawek rośnie ryzyko wystąpienia poważniejszych reakcji. Próby prowokacyjne są przeciwwskazane w przypadku rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevens-Johnsona, zespołu epidermolizy oraz cytopenii.

Testy *in vitro*

Wykazanie obecności IgE specyficznych przeciwko lekom jest mniej czułe niż testy skórne z tym lekiem (Pattersons 2003). Jeśli badanie jest dodatnie, to test może być pomocny w diagnostyce, natomiast wynik ujemny nie wyklucza niestety możliwości uczulenia.

Przydatność badań IgG i IgM specyficznych oraz testów transformacji blastycznej limfocytów w diagnostyce alergii na leki wymaga dalszej weryfikacji.

LECZENIE

Podstawowym postępowaniem jest odstawienie podejrzanego leku. Działanie to stanowi leczenie z wyboru, często bowiem żadna dodatkowa terapia nie jest konieczna; objawy kliniczne ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. Leczenie bardziej poważnych reakcji zależy od charakteru zmian skórnych i stopnia reakcji systemowej.

W terapii polekowej reakcji anafilaktycznej, pokrzywek, obrzęku Quinckego, obturacji oskrzeli w zależności od objawów stosuje się: leki antyhistaminowe, glikokortykosteroidy, leki rozszerzające oskrzela, adrenalinę, tlen. U chorych z zespołem Stevens-Johnsona zalecane są glikokortykosteroidy, duże dawki immunoglobulin. Pacjenci z chorobą posurowiczą oraz reakcjami o typie choroby posurowiczej otrzymują leki antyhistaminowe, NLPZ, a w przypadkach poważniejszych objawów dołącza się glikokortykosteroidy.

U większości chorych z cytopeniami natychmiastowe odstawienie leku normalizuje elementy morfotyczne krwi w ciągu kilku dni.

PREWENCJA

POLEKOWYCH REAKCJI ALERGICZNYCH

Najlepszą metodą redukcji występowania alergii na leki jest stosowanie tylko tych leków, które są klinicznie istotne. Dane epidemiologiczne wykazują, że np. w Szkocji, gdzie zużycie leków jest dwukrotnie mniejsze niż w USA, częstość alergii na leki jest również zdecydowanie mniejsza. Lekarze przepisując leki, powinni być świadomi możliwości wystąpienia reakcji niepożądanych. Niezwykle ważne jest zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego wystąpienia reakcji polekowych w przeszłości oraz uzyskanie informacji o lekach przyjmowanych przez chorego. Chociaż nadmierna rozpoznawalność alergii na leki jest problemem, to bezwzględnie należy akceptować dane podawane przez chorego w wywiadzie i rozważyć zastosowanie leku alternatywnego.

Każdy pacjent po przebytej reakcji alergicznej musi zostać dokładnie poinformowany o zaistniałej sytuacji. Powinien otrzymać listę leków, których ma unikać, oraz zestaw preparatów mogących reagować krzyżowo z lekiem, który wywołał reakcję alergiczną. Warto jest wspomnieć o lekach alternatywnych.

Jeżeli konieczne jest stosowanie leku alergizującego, a brakuje leku alternatywnego, można przeprowadzić procedurę odczulania. Dotyczy to np. konieczności podania penicyliny przy bakteryjnym zapaleniu wsierdza, kiły OUN, kiły ciężarnych czy też podania aspiryny pacjentom z chorobą wieńcową. ●

PIŚMIENNICTWO

- Adkinson N.F. (1998) Drug Allergy. W: Middleton E.J., Reed C.E. i in. Allergy: principles and practice 5th ed. St Louis: CV Mosby, 1212-1224.
- Anderson J.A. (1992) Allergic reactions to drugs and biological agents. JAMA 268,2845.
- Chandler M.J., Grammer L.C., Patterson R. (1979) Provocation challenge with local anesthetics in patients with a prior history of reaction. J Allergy Clin. Immunol. 63, 387-394.
- DeSwarte R.D. (1984) Drug Allergy: problems and strategies. J. Allergy Clin. Immunol. 74, 209.
- Gall H., Kaufman R., Kalveram C.M. (1996) Adverse reactions to local anesthetics: analysis of 197 cases. J. Allergy Clin. Immunol. 97, 933-937.
- Grammer L., Greenberger P. (2003) Patterson's Allergic diseases 295-373.
- Gruchalla R.S. (2000) Understanding drug allergies. J. Allergy Clin. Immunol. 105, S63.
- Ingaudo G., Schatz M., Patterson R. i in. (1978) Administration of local anesthetics to patients with history of a prior reaction. J. Allergy Clin. Immunol. 61, 339-345.
- Jager L., Merk H. (1997) Alergie lekowe. Wydawnictwo Czelej, Lublin.
- Shazo de R., Kemp F. (1997) Allergic reactions to drugs and biologic agents. JAMA 278, 1895-1906.
- Stark B.J. (1987) Wendel Oral desensitization for penicillin sensitivity GD. JAMA 20, 257, 1474.
- Sullivan T.J. (1993) Drug Allergy. W: Middleton E.J., Reed C.E., Ellis E.F. i in. Allergy: principles and practice 4th ed CV Mosby, 1726.
- Sullivan T.J., Yecis L. (1982) Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered b-lactam antibiotics J. Allergy Clin Immunol. 69, 275.
- Van Arsdell P. (1991) Pseudoallergic drug reactions. Immunol. Allergy Clin. North Am. 11, 635-644.

ZESPÓŁ CHOREGO BUDYNKU – problem w praktyce laryngologicznej?

dr med. Tomasz Wittczak

SICK BUILDING SYNDROM – THE PROBLEM IN LARYNGOLOGICAL PRACTICE

„Sick building syndrome” (SBS, building-related illness BRI) is a group of symptoms experienced by people working or living in modern buildings. Specific BRI applies to a group of illnesses with a fairly homogeneous clinical picture and known etiology (infectious, immunological or allergic). Non-specific BRI applies to a group of heterogeneous and non-specific symptoms, including irritation of skin and mucous membranes of the eyes, nose and throat, headache, fatigue and concentration difficulties. BRI seems to be related to inadequate ventilation, humidity and temperature changes, chemical and biological contaminants from indoor and outdoor sources. The author describe the role of this condition in laryngological practice.

(Mag. ORL, 2010, 34, IX, 66–70)

Key words:

sick building syndrome, building-related illness

PRACA RECENZOWANA

Klinika Chorób Zawodowych i Toksykologii
Ośrodek Alergii Zawodowej i Zdrowia Środowiskowego
Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi
ul. Św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8, 91-348 Łódź
Kierownik: prof. dr hab. Cezary Pałczyński

Warunki życia we współczesnych krajach rozwiniętych uległy daleko idącym zmianom w stosunku do nieodległej nawet przeszłości. Modyfikacje środowiska bytowania nie mogły pozostać bez wpływu na funkcjonowanie ludzkiego organizmu. Zmiany te dotyczą m.in. stylu życia, nawyków żywieniowych oraz mikrośrodowiska domowego i środowiska pracy. Współczesny obywatel kraju rozwiniętego, szczególnie mieszkający w mieście, większość czasu (ponad 90%) spędza w pomieszczeniach zamkniętych. Niejednokrotnie wprost z klimatyzowanego mieszkania przemieszcza się samochodem z klimatyzacją do miejsca pracy – budynku, w którym wymiana powietrza ze środowiskiem zewnętrznym odbywa się za pośrednictwem odpowiedniej aparatury. Standardem stały się energooszczędne „szczelne” okna, które nie zawsze zapewniają efektywną wymianę powietrza w pomieszczeniach. Nowoczesne technologie stosowane w produkcji materiałów budowlanych i elementów wyposażenia wnętrz sprzyjają chemizacji środowiska wewnątrz budynków. Dlatego zrozumiałą jest wzrost zainteresowania wpływem takiego sztucznego środowiska na zdrowie (Wittczak 2008).

U podstaw wprowadzenia pojęcia „zespół chorego budynku” (ang. *sick building syndrome*, SBS) leżały obserwacje poczynione w Stanach Zjednoczonych na początku lat 70. XX stulecia. Zwrócono wówczas uwagę na fakt zgłaszania przez pracowników zatrudnionych w nowoczesnych budynkach biurowych licznych niespecyficznych dolegliwości, które ustępowały po zmianie miejsca przebywania. Zauważono, że wewnątrz takich budynków istnieje specyficzne mikrośrodowisko, którego elementami są z jednej strony sami zatrudnieni, z drugiej zaś elementy wyposażenia pomieszczeń, rośliny pokojowe i części konstrukcyjne budynku. Wymiana powietrza ze środowiskiem zewnętrznym odbywa się natomiast w sposób nienaturalny, tj. za pomocą skomplikowanych technologicznie systemów klimatyzacyjnych, utrzymujących odpowiednią wilgotność i temperaturę (Norback 2009).

Początkowo tego typu dolegliwości traktowano jako zespół przewlekłego zmęczenia (ang. *chronic fatigue syndrome*, CFS), nerwicę czy też tzw. zespół nadwrażliwości na wiele czynników chemicznych (ang. *multiple chemical sensitivity*, MCS). Jednakże dalsze obserwacje, w tym ustępowanie objawów wraz ze zmianą miejsca pracy, kazały zwrócić baczniejszą uwagę na środowisko charakterystyczne dla takich szczelnych budynków (Thorn 1998).

W roku 1982 wprowadzono nazwę *sick building syndrome* (ang.) na określenie zespołu niespecyficznych dolegliwości odczuwanych przez pracowników przebywających w budynkach biurowych w przypadkach braku możliwości identyfikacji przyczyny tych objawów. W następnych latach zwrócono uwagę, że to nie budynki chorują, ale przebywający w nich ludzie, i na określenie chorób pozostających w związku przyczynowym z przebywaniem w budynkach zaproponowano termin „schorzenie związane z przebywaniem w budynku” (ang. *building-related illness*, BRI). Ponieważ opisywane zmiany technologiczne dotyczą coraz częściej również budynków mieszkalnych, w Japonii w ostatnich latach wprowadzono termin „zespół chorego domu” (ang. *sick house syndrome*) (Imai i in. 2008).

Zaburzenia zdrowotne związane z czynnikami obecnymi w środowisku wewnątrz pomieszczeń (ang. *indoor environment*) można zakwalifikować do trzech głównych kategorii:

- Grupa chorób o zdefiniowanym obrazie klinicznym i znanej etiologii (np. pochodzenia infekcyjnego, immunologicznego, alergicznego) – schorzeniom tym najlepiej odpowiada termin *building-related illness*.
- Zaburzenia niestanowiące wyodrębnionych jednostek chorobowych, ale których wystąpienie można przyczynowo powiązać z określonymi czynnikami chemicznymi lub fizycznymi, np. niewłaściwą temperaturą, wilgotnością, działaniem tlenu węgla, pól elektromagnetycznych czy promieniowania UV.
- Objawy o niejednorodnym i niespecyficznym charakterze (np. uczucie podrażnienia skóry i błon śluzowych, bóle głowy, zmęczenie, zaburzenia koncentracji), których czynnik przyczynowy nie jest ściśle określony – ta grupa zaburzeń zwykle określana jest jako *sick building syndrome* (Menzies i Bourbeau 1997).

Building-related illness

Przebywanie w pomieszczeniach zamkniętych może powodować szczególną pod względem

rodzaju lub wielkości ekspozycję na czynniki odpowiedzialne za występowanie niektórych chorób. Przykładem schorzenia o etiologii infekcyjnej spełniającego idealnie definicję BRI jest legionelloza. Pałeczki *Legionella pneumophila* nie przenoszą się z człowieka na człowieka. Źródłem zakażenia tym patogenem są elementy budynku, zwykle urządzenia regulujące wilgotność powietrza i wodociągi. Udowodniono także, że określone warunki mikroklimatyczne w pomieszczeniach oraz wentylacja mechaniczna mogą sprzyjać transmisji czynników zakaźnych (w tym np. prątków gruźlicy lub niektórych wirusów) (Nardell i in. 1991, Jaakkola i Heinonen 1995, Fraser i in. 1977).

Kolonizacja urządzeń klimatyzacyjnych i nawilżających przez liczne mikroorganizmy może być przyczyną wystąpienia schorzeń, u których podstawy leżą reakcje immunologiczne. Substancje wytwarzane przez bytujące w takich miejscach mikroorganizmy, w tym grzyby (głównie pleśniowe), bakterie (endo- i egzotoksyny) oraz pierwotniaki (np. *Naegleria gruberi*, *Acanthamoeba polyphaga*, *Acanthamoeba castellanii*) mogą wywołać w organizmach predysponowanych osób reakcje immunologiczne i spowodować rozwinięcie się schorzeń o mniej lub bardziej charakterystycznym obrazie klinicznym, takich jak alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (np. płuco nawilżaczowe – ang. *humidifier lung*) czy jednostka nazwana gorączką spowodowaną przez urządzenia nawilżające (ang. *humidifier fever*) (Arnow i in. 1978, Banaszak i in. 1970, Bernstein i in. 1983, Woodart i in. 1988).

Mikrośrodowisko wewnątrz budynków może również wywierać istotny wpływ na wystąpienie chorób alergicznych: alergicznego nieżytu nosa i/lub spojówek, astmy oskrzelowej czy też alergii skórnej typu natychmiastowego (pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy). Wiąże się to z cechami takiego środowiska, sprzyjającymi ekspozycji na pewne alergeny. Dotyczy to zarówno powszechnie występujących alergenów środowiska domowego i komunalnego (zwiększony rozwój roztoczy kurzu i grzybów pleśniowych w określonych warunkach mikroklimatycznych, wprowadzanie i zagęszczanie przez instalacje wentylacyjno-klimatyzacyjne w pomieszczeniach alergenów komunalnych, takich jak pyłki traw i drzew), jak i alergenów swoistych dla środowiska domowego czy biurowego. Przykładami tych ostatnich są alergeny roślin hodowanych w celach ozdobnych, zwierząt pokojowych, związki chemiczne zawarte w tonerach używanych w kserokopiarkach (żywice akrylanowe i melaminowo-formaldehdowe), formaldehyd czy izocyjaniany uwalniane z elementów budow-

lanych i mebli (Wittczak 2008). Akrylany mogą być przyczyną nie tylko astmy oskrzelowej i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (Wittczak i in. 2003), ale również pokrzywki, obrzęku krtań (Marks i in. 1984, LaMarte i in. 1988) oraz alergicznego zapalenia błony śluzowej gardła (Morgan i Camp 1986). Opisywane w następnym podrozdziale substancje drażniące mają zdolność promowania alergii oraz pogarszania przebiegu już istniejących schorzeń alergicznych, na przykład przez nasilanie nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej nosa i oskrzeli.

Czynniki o działaniu drażniącym

Wiele czynników obecnych w środowisku wewnątrz pomieszczeń może wykazywać nieswoiste działanie drażniące i przyczyniać się do wystąpienia licznych dolegliwości u eksponowanych na nie osób. Dolegliwości te dotyczą zwykle błon śluzowych górnych dróg oddechowych (w części przypadków również spojówek), dlatego osoby takie są często pacjentami szukającymi pomocy u laryngologów. Niedostateczna wilgotność powietrza bywa przyczyną przesuszenia błon śluzowych, co powoduje nieraz, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi już zaburzeniami górnych dróg oddechowych, odczuwanie znacznego dyskomfortu.

Ważne znaczenie mają również czynniki chemiczne o działaniu drażniącym, w tym m.in. (Wittczak 2008):

- dym tytoniowy promuje i zaostrza choroby alergiczne układu oddechowego; ma działanie drażniące,
- produkty spalania (dwutlenek i tlenek węgla, tlenki azotu) powodują wzrost nadreaktywności błony śluzowej nosa i oskrzeli oraz zwiększenie podatności na infekcje,
- związki chemiczne wydzielane przez elementy wyposażenia wewnątrz (w tym wspomniany formaldehyd i ozon, amoniak, kwas octowy, włókna szklane) mają działanie drażniące, powodują wzrost stopnia nadreaktywności oskrzeli i błony śluzowej nosa, mogą torować alergizację; do tej grupy zalicza się również tzw. lotne związki organiczne (ang. *volatile organic compounds*, VOCs),
- tlenki siarki, stanowiące główne zanieczyszczenie środowiska komunalnego, działają synergistycznie z pozostałymi gazami (ryzyko uszkodzenia układu oddechowego i wzrost podatności na infekcje),
- spaliny z silników Diesla (DEP) działają jako adiuwant, torując alergizację i przy-

spieszając przebieg chorób alergicznych,

- substancje organiczne (endotoksyny bakteryjne, lipopolisacharydy, glukan – składnik błon komórkowych bakterii Gram-ujemnych, wirusy, grzyby, głównie pleśniowe: *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Fusarium*) mają wpływ prozapalny na drogi oddechowe oraz zdolność inicjowania i nasilania reakcji alergicznych; nasilają również nieswoistą nadreaktywność oskrzeli.

Narażenie na takie czynniki bywa bardzo często przyczyną występowania dokuczliwych objawów ze strony górnych dróg oddechowych pod postacią świądu, pieczenia, uczucia suchości, bólu gardła, kaszlu czy chrypki (Sundell i in. 1994, Bourbeau i in. 1996, Mendell i in. 1996, Jaakkola i Miettinen 1995).

Sick building syndrome

Dolegliwości o niespecyficznym charakterze i nieokreślonej etiologii związane z przebywaniem w budynkach stanowią złożony i nie do końca poznany problem. Ta grupa zaburzeń najbardziej chyba odpowiada pierwotnemu pojęciu *sick building syndrome*. Obejmują one m.in. nieokreślone uczucie podrażnienia skóry i błon śluzowych, bóle głowy, zmęczenie, zaburzenia koncentracji, senność czy przemijające zaburzenia węchu. Nie wiadomo, czy występowanie tych objawów należy łączyć z narażeniem na czynniki drażniące, toksyczne (tlenek węgla, mikotoksyny, związki chemiczne), lub niekorzystny mikroklimat? Czy też należy uwzględnić również znaczenie czynników psychicznych i psychosocjalnych (płeć, status zawodowy). Z badań wynika, że dolegliwości tego typu częściej zgłaszają kobiety, a pracownicy znajdujący się niżej w hierarchii zawodowej cierpią częściej niż osoby piastujące wyższe stanowiska (niezależnie od płci) (Burge i in. 1987, Skov i Valbjorn 1987).

Przypadek własny

W Klinice Chorób Zawodowych Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi obserwowaliśmy 51-letnią pacjentkę, pracownika administracyjnego, która została skierowana z powodu odwołania się od orzeczenia o braku podstaw do rozpoznania choroby zawodowej. Według wywiadu i dokumentacji, w pomieszczeniu biurowym, w którym pracowała badana, wykonano remont. Konsekwencją prowadzonych prac było naruszenie ciągłości stropów, których elementy (płyty pilśniowe) były impregnowane preparatem ksylomit. Głównym składnikiem tego preparatu, stosowanego w celach ochrony przed grzybami, jest pentachlorofenol (PCP). Pomimo że

w skład ksylamitu wchodzi również inne związki (w tym chlorowcopochodne benzenu oraz nadtalenu), badania przeprowadzone przez inspekcję sanitarną wykazały obecność w powietrzu pobranym z tego pomieszczenia jedynie PCP w stężeniu 0,02 mg/m³. Stężenie to nieznacznie przekraczało bardzo restrykcyjną normę higieniczną przyjętą dla pomieszczeń komunalnych przeznaczonych do stałego pobytu w nich ludzi, a było 25-krotnie mniejsze od normatywu higienicznego ustalonego dla środowiska pracy (najwyższe dopuszczalne stężenie, NDS).

Pacjentka zgłaszała dolegliwości ze strony górnych dróg oddechowych pod postacią bólu gardła, uczucia suchości i drapania w gardle oraz dysfonii. Łączyła je z działaniem PCP, którego zapach, jak twierdziła, czuła w czasie pracy. U badanej nie stwierdzono odchyłań w ogólnym badaniu przedmiotowym oraz wynikach badań laboratoryjnych (z uwzględnieniem RTG klatki piersiowej i zatok przynosowych). W badaniu wideostroboskopowym stwierdzono asymetrię fałdów głosowych (lewy grubszy od prawego), z zaznaczonym rowkiem głośni, i widoczny rysunek naczyń na obu fałdach głosowych. Przeprowadzone badania laryngologiczne i foniatryczne z uwzględnieniem badań dodatkowych pozwoliły na ustalenie następujących rozpoznania klinicznych: przewlekły suchy nieżyt gardła, przewlekły prosty nieżyt krtani z asymetrią fałdów głosowych i objawami dysfonii hiperfunkcjonalnej. Stwierdzone zmiany nie wykazywały klinicznych cech choroby zawodowej. Analiza przypadku wskazuje natomiast na udział PCP – substancji o działaniu drażniącym, w nasilaniu odczuwanych przez pacjentkę dolegliwości. Objawy podrażnienia mogły powodować u badanej dyskomfort i subiektywnie odczuwane pogorszenie jakości życia oraz pozostawały w związku z przebywaniem w określonym pomieszczeniu. Przypadek ten dobrze ilustruje naturę opisywanego zjawiska, stanowiąc jednocześnie jeden z pierwszych jego opisów w naszym kraju (Wittczak 2006).

Profilaktyka

W krajach wysoko rozwiniętych opracowano metody oceny środowiska wewnętrznego budynków. Utworzono termin IAQ (ang. *indoor air quality*) oraz wytyczne i normy dla budownictwa określające dopuszczalne poziomy czynników szkodliwych. W Europie obowiązują normy ustalone przez WHO (*Indoor Air Guidelines for Europe*), w Stanach Zjednoczonych – przez Occupational Safety and Health Administration (*heating, ventilation and air conditioning, HVAC*) (Thorn 1998). W naszym kraju ustalono wprawdzie normatywy higieniczne, ale poziom szkodliwości biologicznych i chemicznych, występujących w budynkach, nie podlega praktycznie żadnym pomiarom ani systematycznej ocenie, co utrudnia rozważanie wpływu takich czynników na stan zdrowia pacjentów. Etiologia zaburzeń jest zwykle wieloczynnikowa, a przypadki takie muszą być rozpatrywane bardzo indywidualnie. Podstawą diagnostyki jest starannie zebrany wywiad i ustalenie ewentualnej zależności czasowej między pracą a występowaniem dolegliwości (Wittczak i in. 2001).

W zapobieganiu najczęściej występującym formom BRI zaleca się obniżanie temperatury pomieszczeń, odpowiednią kontrolę ich wilgotności oraz dokładne czyszczenie i sprzątanie (w tym dbałość o czystość urządzeń wentylacyjnych i nawilżających). W niektórych przypadkach konieczna jest zmiana stanowiska pracy, nawet w obrębie tego samego budynku (Jaakola i Jaakola 2002).

Należy się spodziewać, że najbliższe lata przyniosą konieczność dokładniejszej oceny i uwzględnienia roli opisywanych czynników w patogenezie stwierdzanych u pacjentów zaburzeń zdrowotnych. ●

- Arnow P.M., Fink J.N., Schuelter D.P. (1978) Early detection of hypersensitivity pneumonitis in office workers. *Am. J. Med.* 64, 236-241.
- Banaszak E.F., Thiede W.H., Fink J.N. (1970) Hypersensitivity pneumonitis due to contamination of an air conditioner. *N. Engl. J. Med.* 283, 271-276.
- Bernstein R.S., Sorenson W.G., Garabrant D., Reaux C., Treitman R.D. (1983) Exposures to respirable airborne *Penicillium* from a contaminated ventilation system: clinical, environmental and epidemiologic aspects. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 44, 161-169.
- Bourbeau J., Brisson C., Allaire S. (1996) Prevalence of the sick building syndrome symptoms in office workers before and after being exposed to a building with an improved ventilation system. *Occup. Environ Med.* 53, 204-210.
- Burge P.S., Hedge A., Wilson S., Bass J.H., Robertson A. (1987) Sick building syndrome: a study of 4373 office workers. *Ann. Occup. Hyg.* 31, 493-504.
- Fraser D.W., Tsai T.R., Orenstein W., Parkin W., Beecham H., Sharrar R. (1977) Legionnaire's disease: description of an epidemic of pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 297, 1189-1197.
- Imai N., Imai Y., Kido Y. (2008) Psychosocial factors that aggravate the symptoms of sick house syndrome in Japan. *Nurs Health Sci.* 10, 101-109.
- Jaakkola J.J.K., Heinonen O.P. (1995) Share office space and the risk of the common cold. *Eur. J. of Epidemiol.* 11(2), 213-216.
- Jaakkola J.J.K., Miettinen P. (1995) Ventilation rate in office buildings and sick building syndrome. *Occup. Environ Med.* 52, 709-714.
- Jaakkola J.J.K., Jaakkola M.S. (2002) Sick building syndrome. W: *Occupational disorders of the lung: recognition, management and prevention.* Red.: Hendrick D.J., Burge S., Beckett W.S., Churg A. WB Saunders, London, Edinburgh, New York, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto.
- LaMarte F.P., Merchant J.A., Casale T.B. (1988) Acute systemic reactions to carbonless copy paper associated with histamine release. *JAMA* 260(2), 242-243.
- Marks J.G., Trautlein J.J., Zwilich C.W., Demers L.M. (1984) Contact urticaria and airway obstruction from carbonless copy paper. *JAMA* 252(8), 1038-1040.
- Mendell M.J., Fisk W.J., Deddens J.A., Seavey W.G., Smith A.H., Smith D.F., Hodgson A.T., Daisey J.M., Goldman L.R. (1996) Elevated symptom prevalence associated with ventilation type in office buildings. *Epidemiology* 7(6), 583-589.
- Menzies D., Bourbeau J. (1997) Building-related illnesses. *N. Engl. J. Med.* 337, 1524-1531.
- Morgan M.S., Camp J.E. (1986) Upper respiratory irritation from controlled exposure to vapor from carbonless copy forms. *J. Occup. Med.* 28(6), 415-419.
- Nardell E.A., Keegan J., Cheney S.A., Etkind S.C. (1991) Airborne infection: theoretical limits of protection achievable by building ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 144(2), 302-306.
- Norback D. (2009) An update on sick building syndrome. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 9, 55-59.
- Skov P., Valbjorn O. (1987) The sick building syndrome in the office environment. *The Danish Town Hall Study* 13, 339-349.
- Sundell J., Stenberg B., Lindvall T. (1994) Associations between type of ventilation and air flow rates in office buildings and the risk of SBS-symptoms among occupants. *Environ Int.* 20 (2), 239-251.
- Thorn A. (1998) The sick building syndrome: a diagnostic dilemma. *Soc. Sci. Med.* 47, 1307-1312.
- Wittczak T. (2008) Zespół chorego budynku (sick building syndrome). W: *Alergologia zawodowa.* Red.: Pałczyński C., Kieć-Świerczyńska M., Walusiak J. Wyd. IMP, Łódź, 586-598.
- Wittczak T., Dudek W., Walusiak J., Krakowiak A., Pałczyński C. (2006) Narażenie na pentachlorofenol podczas pracy biurowej przyczyną „sick building syndrome” – opis przypadku klinicznego. *Med. Pr.* 57(1), 21-24.
- Wittczak T., Walusiak J., Pałczyński C. (2001) Sick building syndrome – nowy problem w medycynie pracy. *Med. Pr.* 52, 5, 369-373.
- Wittczak T., Walusiak J., Ruta U., Pałczyński C. (2003) Occupational asthma and allergic rhinitis due to xerographic toner. *Allergy* 58, 957.
- Woodart E.D., Friedlander B., Leshner R.J., Font W.F., Kinsey R., Hearne F.T. (1988) Outbreak of hypersensitivity pneumonitis on an industrial setting. *JAMA*, 259, 1965-1969.

TVP S.A. przeprasza Acclarent, Inc. z siedzibą Menlo Park, Kalifornia, USA

za wykorzystanie bez uzyskania stosownej zgody materiałów informacyjno-reklamowych Acclarent, Inc. z siedzibą Menlo Park, Kalifornia, USA w wyemitowanym w dniu 18 kwietnia 2009 r. w TVP INFO programie z cyklu „Sposób na zdrowie” pt. „Zatoki – poważny problem”.