

# ZAPALENIE TKANEK NOSOGARDŁA

lek. Katarzyna Kowalik, prof. dr hab. med. Antoni Krzeski

## NASOPHARYNGITIS

*Nasopharyngitis is one of the most problematic signs and syndromes in the ENT practice. The causes of nasopharyngitis remain uncertain. The aim of this article is to explain nasopharyngitis etiology, signs and symptoms. Its association with the nose obturation, the rhinosinusitis, the adenoid, the bacterial biofilm, the microbiome of the nose, the nasopharyngeal cancers, the pharyngeal cyst, the environmental factors, the allergy and the laryngopharyngeal reflux will be analyzed.*

(Mag. ORL, 2021, 77, XX, 4–14)

### Key words:

*Nasopharynx, nasopharyngitis, post nasal drip, adenoid.*

Nosogardło, określane również gardłem górnym lub częścią nosową gardła, jest przestrzenią łączącą jamę nosa z gardłem. Sklepienie nosogardła od tyłu i ku dołowi ogranicza część podstawna kości potylicznej, na której dolnej powierzchni znajduje się guzek gardłowy będący przyczepem więzadła podłużnego przedniego kręgosłupa, powięzi gardłowo-podstawnej i zwieracza górnego gardła. Przednia część sklepienia jest zbudowana z trzonu kości klinowej, której blaszki przyśrodkowe wyrostków skrzydłowatych tworzą część ściany bocznej nosogardła i są miejscem przyczepu dla zwieracza górnego gardła. Tylno-dolna ściana kostna jest ukształtowana przez kręgi szczytowe. Od przodu przestrzeń nosogardła ograniczają nozdrza tylne łączące nosogardło z jamą nosową, a dolną granicę nosogardła wyznacza podniebienie miękkie (Bochenek i Reicher 2007, Drake, Vogl i Mitchell 2015).

Nosogardło sąsiaduje z przestrzenią okołogardłową, dzielącą się na nieparzystą przestrzeń zagardłową i parzystą przygardłową. W przestrzeni zagardłowej znajduje się luźna tkanka łączna, która oddziela ją od blaszki przedkręgosłupowej powierzchni szyi. Blaszka ta jest utworzona przez powięź, która pokrywa mięśnie głębokie szyi, więzadło podłużne przednie kręgosłupa oraz trzony kręgów szyjnych. Błona podśluzowa w górnej części nosogardła jest pogrubiała i nosi nazwę powięzi gardłowo-podstawnej (Bochenek i Reicher 2007, Drake, Vogl i Mitchell 2015).

Na ścianie bocznej nosogardła znajduje się ujście gardłowe trąbki słuchowej. Leży ono na poziomie tylnego końca małżowiny nosowej dolnej. Górną i tylną część ujścia trąbki słuchowej otacza migdałek trąbkowy – skupienie tkanki chłonnej pokryte nabłonkiem wielorzędowym urzęsionym. Migdałek ten tworzy wyniosłość wokół ujścia trąbki słuchowej, określaną również jako wał trąbkowy. Bezpośrednio nad nim znajduje się zachyłek Rosenmüllera rozciągający się aż do sklepienia (Bochenek i Reicher 2007, Drake, Vogl i Mitchell 2015).

Migdałek gardłowy z kolei jest położony na tylnej ścianie nosogardła. Ma on kształt czworokątny lub trójkątny skierowany podstawą ku dołowi. Do przodu od migdałka gardłowego

## Praca recenzowana

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

oraz ku tyłowi od lemiesza zmiennie położona jest przysadka gardłowa, pozostałość rozwojowa kieszonki przysadkowej. Migdałek gardłowy pokrywa nabłonek dwuwarstwowy walcowaty urzęsiony, miejscami wielowarstwowy płaski, który przechodzi ku dołowi w nabłonek wielowarstwowy płaski. Na powierzchni migdałka gardłowego występują podłużne bruzdy, na których dnie otwierają się przewody wyprowadzające gruczołów surowiczo-słuzowych. Poniżej migdałka gardłowego, na tylnej ścianie nosogardła pokrytej błoną śluzową, są rozsiane drobne skupiska tkanki chłonnej, tzw. grudki chłonne, które powiększają się w stanach zapalnych. Grudki występują również w gardle środkowym. Zarówno migdałek gardłowy, jak i trąbkowy wraz z grudkami chłonnymi wchodzi w skład pierścienia chłonnego Waldeyera (Bochenek i Reicher 2007, Drake, Vogl i Mitchell 2015).

Nosogardło jest przestrzenią trudną do oceny klinicznej. Klasycznie bada się je za pomocą lusterka, co jest trudne technicznie i wymaga dużej biegłości w celu rzetelnej oceny zawartych w nim struktur. Obecnie tę technikę badania zastępuje się badaniem endoskopowym z zastosowaniem endoskopu sztywnego lub fiberoskopu, które umożliwiają bezpośrednią ocenę wzrokową struktur zawartych w nosogardle (Major, Flores-Mir i Major 2006, Yilmaz i in. 2008). W uzasadnionych przypadkach w ocenie struktur nosogardła wykorzystuje się badania radiologiczne, tj. tomografię komputerową – TK i rezonans magnetyczny – MR.

### **Ostre zapalenie nosogardła – *Nasopharyngitis acuta***

Rozwijają się w przebiegu infekcji wirusowej górnych dróg oddechowych, określanej mianem przeziębienia (ang. *common cold*). Według europejskich wytycznych na temat zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa (EPOS 2020) przeziębienie definiuje się jako ostrą infekcję wirusową trwającą maksymalnie 10 dni (Fokkens i in. 2020). Wśród dzieci w wieku szkolnym przeziębienie może występować 7–10 razy w ciągu roku. U dorosłych osób częstość ta zmniejsza się do 2–5, mimo to średnia liczba zachorowań wynosi 3–4 rocznie. Przeziębienia są zatem nieodłącznym elementem nie tylko życia rodzinnego, ale także praktyk lekarskich. Oznacza to, że *nasopharyngitis acuta* wiąże się nie tylko ze znacznym zwiększeniem liczby wizyt lekarskich, ale również ze zwiększoną absencją w szkole lub pracy.

Do czynników ryzyka występowania przeziębienia możemy zaliczyć: przebywanie w miejscach z dużymi skupiskami ludności, czynniki genetyczne, stres, palenie tytoniu oraz przetrenowanie

organizmu (Kardos i Malek 2017). Do zakażenia wirusami może dochodzić drogą kropelką lub kontaktową. Wśród wirusów wywołujących *nasopharyngitis acuta* wymienia się wirusy RS, wirusy paragrypy, koronawirusy i adenowirusy. Pomimo istnienia ponad 200 gatunków wirusów mogących wywołać przeziębienie, to rinowirusy (ang. *rhinoviruses*, RVs) są powodem ponad 80% infekcji. RVs różnią się od innych wirusów oddziaływaniem na receptory komórek nabłonka. Ponadto RVs w inny sposób stymulują powstawanie stanu zapalnego: nie działają cytotoksycznie, lecz wywołują humoralną odpowiedź organizmu na czynnik infekcyjny. Obecne w nosogardle RVs oddziałują na receptory komórek nabłonka (Jacobs i in. 2013, Winther i in. 1984):

- ICAM-1/CD54 – receptor dla głównych podtypów RV,
- ILDL – receptor dla mniejszych serotypów RV,
- Ityp-C – nie do końca poznany receptor dla RVs.

Rozpoznanie przeziębienia ustala się co do zasady na podstawie badania podmiotowego dotyczącego szybkiego rozwoju dolegliwości. Stwierdzone w przeziębieniu objawy można podzielić na miejscowe: niedrożność nosa, katar, kichanie, kaszel, ból gardła, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, oraz ogólne: gorączka, bóle mięśniowe, zmęczenie, brak apetytu. W szczególnych przypadkach diagnostykę infekcji wirusowej można przeprowadzić z wykorzystaniem badań serologicznych (Mahony, Petrich i Smieja 2011).

W badaniu przedmiotowym obserwuje się obrzęk błony śluzowej w obrębie jamy nosa, zaczerwienioną, zmienioną zapalnie błonę śluzową gardła, zaczerwienienie i obrzęk tkanek nosogardła, nastrożenie (zaczerwienienie) spojówek. Z reguły objawy spływającej wydzieliny po tylnej ścianie gardła mogą na siebie nachodzić i występować jednocześnie.

Charakterystyczny obraz kliniczny zakażenia wirusowego nie wymaga podejmowania szczególnych działań diagnostycznych i terapeutycznych. Terapia ostrego zapalenia nosogardła nie zakłada leczenia przyczynowego, w większości przypadków wystarcza leczenie objawowe, a wskazania do antybiotykoterapii są sporadyczne. Passotti i współpracownicy wykazali w badaniu, że lekarze zbyt często zalecają antybiotyki (nawet u ponad 30% pacjentów). Takie postępowanie zwiększa lekooporność patogenów i może utrudniać leczenie pacjenta w przyszłości (Passotti i in. 2014). Choroba ma charakter samoograniczający w wyniku działania układu immunologicznego człowieka. Z tego powodu warto

w trakcie rozmowy z pacjentami podkreślać, że odpoczynek oraz czas odgrywają kluczową rolę w ich rekonwalescencji (Passioli i in. 2014).

Rozpoznając ostre zapalenie nosogardła w przebiegu przeziębienia, nie możemy pominąć współwystępującego z nim zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (*rhinosinusitis*). Ostre zapalenie zatok przynosowych (*rhinosinusitis acuta*, RSA) jest definiowane jako nagłe wystąpienie dwóch lub więcej objawów, z których jednym powinna być niedrożność nosa lub wydzielina z nosa (katar przedni/tylny) oraz dodatkowo ból lub czucie rozpierania twarzy i zaburzenia węchu. RSA może się również wiązać z objawami z pozostałych części górnych dróg oddechowych, takimi jak ból gardła, chrypka i kaszel, jak również dawać niespecyficzne dolegliwości ogólnoustrojowe, takie jak złe samopoczucie, uczucie zmęczenia i niewielka gorączka. Przyjmuje się, że czas trwania RSA wynosi poniżej 12 tygodni. Badanie endoskopowe jamy nosa i diagnostyka radiologiczna nie są wymagane do postawienia rozpoznania RSA. Zaleca się wykonanie przede wszystkim rynoskopii przedniej. Badanie to może ujawnić objawy zapalenia, obrzęk błony śluzowej i patologiczną wydzielinę. W badaniach laboratoryjnych zwiększenie wartości sedymentacji erytrocytów (ESR) i CRP może być związane z RSA, ale nie są to badania wymagane do postawienia diagnozy (Fokkens i in. 2012, Klossek i Mesbah 2011, Hueston i in. 1998).

Ostre zapalenie zatok przynosowych, podobnie jak przeziębienie, jest w 80% infekcją wirusową, która obejmuje nos, nosogardło, jamę ustną i zatoki przynosowe. Szacuje się, że dorośli chorują do trzech razy rocznie na RSA. Ponadto RSA stanowi od 2 do 10% przyczyn wizyt u lekarza POZ lub laryngologa, natomiast wśród dzieci jest to częstszy problem i wynosi 8–10% rozpoznań pediatrycznych. Warto zauważyć, że zanieczyszczenie środowiska i ekspozycja na dym tytoniowy sprzyjają rozwinięciu się RSA (Monto 2002, Aitken i Taylor 1998, Brozek i in. 2009, van Cauwenberge i Ingels 1996).

W przebiegu RSA obserwuje się aktywację mechanizmów obronnych jamy nosa i zatok przynosowych. W indukcji tych reakcji bierze udział również wrodzony i nabyty układ odpornościowy. Do charakterystycznych odruchów obronnych zaliczamy: kichanie – by usunąć duże cząsteczki drażniące błonę śluzową, śluz – aby uwięzić mniejsze cząsteczki, transport śluzówkowo-rzęskowy – mający na celu przemieszczenie śluzu do przewodu pokarmowego i w nim neutralizację patogenów (van Cauwenberge i Ingels 1996).

Przebieg RSA charakteryzuje się fazami, które przechodzą jedna w drugą w miarę trwania choroby. Przedstawione w **tabeli I** fazy RSA możemy podzielić na dwie wirusowe oraz trzecią określaną okresem nadkażenia bakteryjnego.

Leczenie RSA jest głównie objawowe. W początkowej fazie choroby, która charakteryzuje się wodnistym, obfitym wyciekami z jamy nosa, niedrożnością nosa oraz uczuciem zatkania uszu, lekiem z wyboru powinny być leki obkurczające błonę śluzową jamy nosa. Duże metaanalizy nie wykazały jednak, aby poziom skuteczności tych leków w RSA był znaczący. W kolejnym etapie choroby pojawia się gęstsza, śluzowa wydzielina z jamy nosa. W tej fazie rozpoczyna się leczenie przeciwzapalne oparte głównie na glikokortykosteroidach donosowych działających miejscowo. Ich dużą zaletą jest znikoma biodostępność, co minimalizuje działania niepożądane tej grupy leków. Po drugiej fazie może dojść do wyleczenia bądź do przejścia RSA w trzecią fazę nadkażenia bakteryjnego. W codziennej praktyce wdrożenie antybiotykoterapii w zapaleniu zatok przynosowych jest rekomendowane jedynie wtedy, gdy rozwija się ostre bakteryjne zapalenie zatok przynosowych objawiające się nawrotem lub nasileniem dolegliwości. W uzasadnionych przypadkach, jeżeli pacjent jest współpracujący, należy zastosować metodę „czekaj i patrz”, tzn. że pacjent na pierwszej wizycie dostaje receptę na leki, w tym na antybiotyk, ale jest poinstruowany, w jakim stanie choroby może samodzielnie rozpocząć antybiotykoterapię. Postępowanie to minimalizuje obawy pacjentów dotyczące niedogodności umawiania kolejnej wizyty, wydatków z tym związanych, a przede wszystkim opóźnień leczenia (Orlandi i in. 2016).

Jako alternatywę dla leczenia glikokortykosteroidami donosowymi można stosować fitoterapię. Glatthaar-Saalmuller i współpracownicy przeprowadzili badanie na liniach komórkowych zakażonych wirusami wywołującymi RSA. Badali wpływ fitoterapii na infekcję wirusową, stosując preparat zawierający mieszaninę następujących ziół: korzeń goryczki, kwiat pierwiosnka, ziele szczawiu, kwiat bzu czarnego i ziele werbeny. Preparat miał dwie postacie: roztworu z kropeł i roztworu z suchego ekstraktu. Badacze wykazali zmniejszenie replikacji wirusa i tym samym przeciwwirusowe działanie preparatów. Ponadto zauważyli lepsze działanie przeciwwirusowe ekstraktu niż preparatu w kroplach (Glatthaar-Saalmuller i in. 2011). Kolejne badanie dotyczące fitoterapii w RSA zostało przeprowadzone w warunkach *in vivo* na szczurach przez Rossiego i współpracowników. Analizowali oni wpływ tych

Tabela I. Fazy przebiegu ostrego zapalenia zatok przynosowych

FAZA RSA		Objawy miejscowe trwania	Objawy ogólne	Czas
wirusowa	Naczyniowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>● obfity surowiczy wyciek z jam nosa</li> <li>● niedrożność nosa</li> <li>● zatkanie uszu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● gorączka</li> <li>● bóle głowy, ucha, gardła</li> <li>● suchy kaszel</li> </ul>	2–3 dni
	Komórkowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>● zmiana charakteru wydzieliny z surowiczej na śluzową</li> <li>● niedrożność nosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● gorączka</li> <li>● bóle głowy, ucha, gardła</li> <li>● kaszel</li> </ul>	3–7 dni
Wtórne zakażenia bakteryjne		<ul style="list-style-type: none"> <li>● zmiana charakteru wydzieliny ze śluzowej na ropną</li> <li>● niedrożność nosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● gorączka (nasilenie)</li> <li>● bóle głowy, ucha, gardła (nasilenie)</li> <li>● kaszel</li> </ul>	do kilku tygodni

samych preparatów ziołowych na wywołany doświadczalnie stan zapalny opłucnej, uzyskując potwierdzenie hamującego ich wpływu na stan zapalny (Rossi i in. 2012). Z kolei Jund i współpracownicy badali wpływ ekstraktu ziołowego na przebieg choroby u pacjentów z RSA w porównaniu z placebo. Wykazali, że fitoterapia w RSA przyspiesza ustąpienie objawów, daje wyższe prawdopodobieństwo pełnego wyleczenia i poprawia jakość życia pacjentów (Jund i in. 2015).

### Przewlekłe zapalenie nosogardła – *Nasopharyngitis chronica*

Przewlekłe zapalenie nosogardła – *nasopharyngitis chronica*, (NC) jest chorobą trudną do zdefiniowania. Pomimo że w piśmiennictwie naukowym temat ten jest bardzo rzadko poruszany, ta jednostka chorobowa jest wyszczególniona w klasyfikacji ICD 10. W diagnostyce chorób przewlekłych decydującym warunkiem jest okres utrzymywania się dolegliwości. Dlatego też jako przewlekłe zapalenie nosogardła określamy stan, w którym objawy zapalenia tkanek nosogardła utrzymują się powyżej kilku tygodni. Mówiąc o przewlekłym procesie chorobowym, należy pamiętać, że to określenie nie odnosi się do czasu trwania dolegliwości, lecz do dokonanej przebudowy morfologicznej tkanek. W codziennej praktyce lekarskiej problem przewlekłego zapalenia nosogardła występuje głównie u pacjentów, którzy uskarżają się na spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła (ang. *postnasal drip*, PND). Badanie endoskopowe u tych

chorych wykazuje niejednokrotnie przetrwały migdałek gardłowy w stanie zapalnym. Najczęściej powtarzającą się dolegliwością związaną z *nasopharyngitis chronica* jest PND, które jest przedmiotem medycznych dyskusji od ponad 200 lat. Po raz pierwszy został zdefiniowany w 1866 r. przez brytyjskiego otorynolaryngologa H. Dobella. Opisywał on objaw spływania w następujący sposób:

1. Poczucie pełności w tylnej części jam nosa oraz pogrubienie tkanek języczka, podniebienia miękkiego i tylnej części podniebienia twardego. Problem wymienianych dolegliwości nasila się po śnie, dlatego każdego ranka pacjenci budzą się z bólem gardła. Badając osoby zgłaszające powyższe dolegliwości, nie znajduje się ewidentnych cech stanu zapalnego.
2. Kaszel pojawiający się zwłaszcza nocą i nad ranem lub podczas długiego okresu bez przyjmowania płynów lub pokarmów. W badaniu klatki piersiowej, płuc nie stwierdza się nieprawidłowości.
3. Częste chrząkanie, konieczność odkrztuszenia wydzieliny bardzo lepkiej, o kolorze pomarańczowobrazowym.
4. W badaniu laryngologicznym widoczne są cienkie smugi wydzieliny za podniebieniem miękkim. Tylne ściana gardła może być pokryta brązową wydzieliną i czasami stwierdza się zaczerwienienie błony śluzowej oraz powiększenie grudek chłonnych (Sanu i Eccles 2008).

Należy zaznaczyć, że w piśmiennictwie odróżnia się zespół spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła od objawu spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła. **Zespół spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła** (ang. *postnasal drip syndrome*, PNDS) współcześnie jest określany jako zespół przewlekłego kaszlu związanego z górnymi drogami oddechowymi (ang. *upper airway cough syndrome*, UACS). UACS powstaje w wyniku stymulacji zakończeń nerwowych odpowiedzialnych za kaszel przez spływającą wydzielinę po tylnej ścianie gardła, czynniki drażniące oraz odpowiedź zapalną tkanek (Pratter 2006a,b, Irwin i in. 2006). Natomiast termin **spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła** (PND) jest jednym z objawów, który występuje zarówno w zapaleniach nosogardła, jak i innych infekcjach górnych dróg oddechowych.

Ocena kliniczna nasilenia dolegliwości PND jest trudna. U pacjentów dorosłych uskarżających się na PND powinna być przeprowadzona przede wszystkim wnikliwa ocena struktur nosogardła. Podczas badania można stwierdzić (Sylvester i in. 2012):

- zaczerwienienie/przekrwienie/pogrubienie błony śluzowej nosogardła,
- przetrwały migdałek gardłowy,
- obrzęk wału trąbkowego,
- zaleganie wydzieliny.

Na temat powstawania PND istnieją dwie teorie: 1. PND powstaje, gdy dochodzi do zwiększenia wytwarzania wydzieliny w jamach nosa i nosogardła (nozdrzy tylnych); może być związane ze zwiększeniem lepkości wydzielanego śluzu, 2. Objaw PND powstaje wskutek drażnienia receptorów w gardle przez stan zapalny błony śluzowej, co może powodować konieczność odkrztuszenia, kaszlu (Rimmer, Hellgren i Harvey 2015).

Etiologia przewlekłego zapalenia nosogardła jest złożona, a określenie jego przyczyn – trudne. Należy uwzględnić czynniki takie jak:

Miejscowe:

- przewlekła niedrożność nosa,
- przewlekłe zapalenia zatok przynosowych,
- przerośnięty/przetrwały migdałek gardłowy,
- biofilm bakteryjny,
- mikrobiom jam nosa i nosogardła,
- guzy nosogardła,
- powikłanie terapii CPAP,
- torbiel Thornwalda.

Ogólne:

- reakcje nadwrażliwości,
- czynniki środowiskowe,
- refluks żołądkowo-przełykowy (GERD)
- refluks krtaniowo-gardłowy (LPR).

## **Przewlekła niedrożność nosa**

U blisko połowy populacji stwierdza się nieprawidłową budowę struktur anatomicznych jam nosa, np. przerośniętą lub upowietrzoną małżowinę nosową środkową, nadmiernie upowietrzone komórki sitowe, skrzywienie przegrody nosa i inne. Te nieprawidłowości budowy anatomicznej struktur jam nosa, zawężone przestrzenie, zaburzają przepływ powietrza. W następstwie dochodzi do zaburzenia cyrkulacji powietrza, powstaje przestrzeń martwa, a w konsekwencji rozwija się stan zapalny błony śluzowej nosa. Narastający obrzęk sprzyja zaleganiu śluzu, zwiększając stan zapalny błony śluzowej. Istotnie narasta opór dla wdychanego powietrza. Zaburzony przepływ powietrza, jak również stan zapalny błony śluzowej nosa doprowadzają do przerostu tkanki limfatycznej w części nosowej gardła. Leczenie chirurgiczne, które przywraca drożność jam nosa, z reguły normalizuje przepływ powietrza, likwiduje zaleganie śluzu oraz sprzyja ustąpieniu stanu zapalnego błony śluzowej nie tylko jam nosa, ale także nosogardła (Jorissen i in. 1997).

## **Przewlekłe zapalenia zatok przynosowych (PZZP)**

Analizując klasyfikację Kennedy'ego PZZP z 1995 r. oraz aktualne wytyczne EPOS 2020, należy stwierdzić, że objaw spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła jest zaliczany do głównych objawów PZZP i nasila się zwłaszcza w zaostrzeniach przewlekłych zapaleń zatok. Na podstawie doświadczenia naszej kliniki można zaznaczyć, że pomimo przebycia leczenia chirurgicznego z powodu przewlekłego zapalenia zatok u większości chorych objaw spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła nadal utrzymywał się po zabiegu. Dane te potwierdzają teorię złożoności problemu spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła (Fokkens i in. 2020, Bachert i Holtappels 2015, Gwaltney Jr., Jones i Kennedy 1995).

## **Przerośnięty/przetrwały migdałek gardłowy**

Migdałek gardłowy, który jest skupiskiem tkanki limfatycznej wchodzącej w skład pierścienia Waldeyera, staje się istotny klinicznie, jeśli dochodzi do jego przerostu. Hipertrofia migdałka gardłowego jest powszechną przyczyną niedrożności nosa wśród dzieci (Tuncer i in. 2004). Objawy zgłaszane przez pacjentów to: niedrożny nos, oddychanie przez usta, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, mowa nosowa, zapalenie ucha środkowego/niedosłuch, obturacyjny

bezdech podczas snu. Wraz z wiekiem migdałek gardłowy zanika. Obecność przetrwałego migdałka gardłowego wśród dorosłych powoduje wiele problemów diagnostycznych i błędów terapeutycznych (Rout i in. 2013). Problem ten jest bardziej złożony niż u dzieci, co więcej, często pomijany. Rozpoznanie przetrwałego migdałka gardłowego opiera się na wywiadzie, badaniu endoskopowym i w szczególnych przypadkach na ocenie radiologicznej nosogardła (Surov i in. 2016, Baldassari i Choi 2014). Przetrwały migdałek gardłowy u dorosłych może być następstwem przewlekłej stymulacji przez czynnik infekcyjny bądź zapalny. Charakterystyczne objawy polegają na zaleganiu gęstej wydzieliny w gardle oraz spływaniu wydzieliny po tylnej ścianie gardła. Niejednokrotnie chorzy uskarżają się na uczucie „kluchy” w gardle czy też konieczność odchrząkiwania. Warto zaznaczyć, że histologiczna struktura migdałka gardłowego u dorosłych różni się od migdałka występującego u dzieci. Potwierdzają to badania przeprowadzone przez Kamela i Yildirima wraz z ich zespołami. Wykazali oni, że u dorosłych tkanki usuniętego powiększonego migdałka gardłowego mikroskopowo różnią się od tkanek migdałka gardłowego usuniętego u dzieci. U dzieci charakterystyczne są powiększone grudki chłonne. Natomiast u dorosłych komórki zapalne znajdują się w rejonie przewlekłego zapalenia oraz wykazuje się zmiany wtórne do zapalenia, takie jak włóknienie i metaplasja. Histopatologicznie rozpoznawano zapalenie tkanek nosogardła lub przewlekłe zapalenia migdałka gardłowego (Kamel i Ishak 1990, Yildirim, Sahan i Karslioglu 2008).

### **Biofilm bakteryjny**

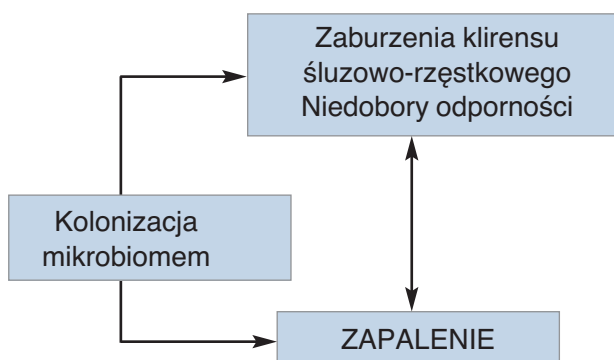
Biofilm bakteryjny jest zorganizowanym trójwymiarowym skupiskiem bakterii, przytwierdzonym do powierzchni wewnętrznych organizmów żywych: błon śluzowych czy też sprzętów medycznych mających kontakt z wnętrzem organizmu: wenflonów lub rurek tracheostomijnych. Tworzenie biofilmu przebiega w kilku etapach. Początkowo pojedyncze bakterie w formie planktonowej przyczepiają się do powierzchni i zaczynają tworzyć mikrokolonie. Gdy dojdzie do nagromadzenia znacznej liczby bakterii, pojawia się zjawisko tzw. odczuwania kworum. Bakterie komunikują się między sobą przez przesyłanie sygnału i rozpoczynają się kaskada ekspresji genów, która powoduje formowanie się dojrzałej formy biofilmu i różnicowanie agregatów bakteryjnych w złożone formy wież, warstw i kanałów wodnych. Konstrukcja ta jest utworzona nie tylko z komórek bakteryjnych, ale również z ich macierzy pozakomórkowej

– egzopolisacharydów – która stanowi 90% struktury biofilmu (Palmer i Górski 2007). Pomiędzy skupiskami bakterii przepływa ciecz, która nie tylko odżywia, ale także oczyszcza środowisko wokół mikrokolonii. Dzięki takiej budowie dogodne warunki do rozwoju mają wszystkie bakterie, nawet te głębiej położone. Biofilm żyje w organizmie własnym życiem. Dodatkowo z biofilmu mogą się odłączać pojedyncze bakterie, przemieszczać do innych, nawet odległych miejsc i tam powodować nowe ogniska infekcji (Harvey i Lund 2007). Wyjątkowa struktura biofilmu chroni bakterie przed uszkodzeniami termicznymi, chemicznymi i fizycznymi. Ponadto biofilm wyróżnia się opornością na działanie układu odpornościowego człowieka i antybiotykoterapię. Jest kilka teorii tłumaczących to zjawisko. Jedna dotyczy macierzy polisacharydowej, która jest fizyczną barierą dla leków, przeciwciał i innych komórek układu immunologicznego. Druga mówi o tym, że antybiotyki penetrujące do wnętrza biofilmu mogą być neutralizowane przez kontakt z polimerami macierzy biofilmu. Kolejna teoria dotyczy zmiany budowy pojedynczej komórki bakteryjnej polegającej na zmniejszeniu kanałów porynowych i w konsekwencji na gorszym przenikaniu antybiotyku do wnętrza komórki bakteryjnej (Palmer i Górski 2007). W trakcie nieskutecznej terapii następuje wymiana materiału genetycznego, która stymuluje geny oporności na antybiotyki i wzrost antybiooporności. Ponadto nieskuteczna odpowiedź immunologiczna organizmu na biofilm powoduje destrukcję pozostałych tkanek otaczających biofilm, pogłębienie stanu zapalnego, proteolizę oraz toksyczność uwalnianych cytokin (Suh, Ramakrishnan i Palmer 2010, Tajudeen, Schwartz i Palmer 2016).

### **Mikrobiom jam nosa i nosogardła**

Pojęcie mikrobiomu, które zostało wprowadzone na początku XXI wieku, określa ogół mikroorganizmów zamieszkujących dane siedlisko. Dla człowieka mikrobiomem są wirusy, grzyby, bakterie i wiele innych rodzajów mikroorganizmów, które bytują na skórze, w błonie śluzowej nosa, jamie ustnej, układzie pokarmowym, oddechowym i moczowo-płciowym. Szacuje się, że ilość mikroorganizmów bytujących w organizmie ludzkim dziesięciokrotnie przewyższa ilość naszych własnych komórek, a ich łączna masa stanowi aż 1–3% masy ciała człowieka (Brożek-Mądry i Krzeski 2016). Większość bytujących w organizmie ludzkim mikroorganizmów nie czyni człowiekowi krzywdy. Wręcz przeciwnie, obecność tych mikrolokatorów jest niezbędna dla

prawidłowego funkcjonowania poszczególnych układów fizjologicznych. Mikroorganizmy uczestniczą w wielu istotnych procesach metabolicznych: biosyntezie witamin i regulacji gospodarki wodorowęglanowo-lipidowej, wspomagają proces trawienia pokarmu, stymulują układ odpornościowy, a także wydzielają substancje przeciwzapalne (Wilson i Hamilos 2014). Analizując badania dotyczące mikrobiomu jam nosa i nosogardła, należy zaznaczyć, że różnice pomiędzy zdrowymi i chorymi osobnikami są niewielkie. Do istotnych różnic należy przewaga u osób zdrowych bakterii z grupy *Propionibacterium acnes*, natomiast u osób ze stanami zapalnymi w obrębie jam nosa i nosogardła najczęściej stwierdzaną bakterią była *Staphylococcus aureus* (Brożek-Mądry i Krzeski 2016). Prawidłowe zasiedlenie organizmu człowieka przez bakterie tworzy podstawę zachowania fizjologii zachodzących w nim procesów. Zaburzenie funkcjonowania mikrobiomu może predysponować do stanów patologicznych w rejonie jam nosa i nosogardła, a zwłaszcza do zaburzenia klirensu śluzowo-rzęskowego i stanu zapalnego błony śluzowej (ryc. 1).



Ryc. 1. Rola mikrobiomu w patofizjologii zapalenia nosogardła

### Guzy nosogardła

Analizując problem przewlekłego zapalenia nosogardła, należy pamiętać, aby podczas diagnostyki różnicowej uwzględnić choroby nowotworowe. Rak nosogardła jest stosunkowo rzadko występującym nowotworem o bardzo skąpych i niespecyficznych objawach. Często nowotwór ten jest rozpoznawany w momencie wystąpienia przerzutów. Najczęstsze objawy, jakie się stwierdza u pacjentów z guzem nosogardła, to przewlekły nieżyt nosa, objawy uszne (ból, wysiękowe zapalenie ucha), bóle głowy. Wśród populacji można zaobserwować dwa szczyty zachorowań: pomiędzy 15 a 25 rokiem życia oraz po 45 roku życia (Brennan 2006). Według Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce odnotowuje się około

800 przypadków nowo rozpoznanego raka gardła rocznie, z czego szacunkowo 150 to nowotwory nosogardła. Do powstawania raka nosogardła mogą predysponować: zakażenia wirusem *Epsteina-Barr* (EBV), spożywanie ryb konserwowanych solą, niedobory witaminy C oraz czynniki genetyczne (Neel 3rd, Pearson i Taylor 1984, Yu i Henderson 1987, Farrow i in. 1998, He i in. 2007).

### Terapia CPAP

Istotą obturacyjnego bezdechu podczas snu (ang. *obstructive sleep apnea*, OSA) jest zapadanie się ścian górnych dróg oddechowych, co prowadzi do licznych spadków saturacji podczas snu i wiąże się z wieloma powikłaniami, takimi jak: nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, cukrzyca, udar czy depresja. Terapia protezą powietrzną (ang. *continuous positive airway pressure*, CPAP) jest złotym standardem w leczeniu OSA. Jednak leczenie to niesie ze sobą nie tylko korzyści, ale jest również obarczone ryzykiem wystąpienia skutków niepożądanych. Badania dotyczące terapii CPAP wykazują, że pacjenci stosujący to leczenie zgłaszali takie objawy, jak: suchość w nosie, ustach oraz gardle, wzmożona niedrożność nosa, uporczywe kichanie, ale także spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła (Pepin i in. 1995, Brander, Soirinsuo i Lohela 1999, Engleman, Martin i Douglas 1994, Ruhle i in. 2011). Opracowanie nowych aparatów CPAP z możliwością nawilżania powietrza pozwoliło zmniejszyć występowanie tych niekorzystnych objawów (Ruhle i in. 2011, Wiest i in. 2000, Wiest i in. 1999).

### Torbiel Thornwaldta

Badając nosogardło i widząc tkanki przypominające przetrwały migdałek gardłowy, musimy brać pod uwagę, że może to być torbiel Thornwaldta. Kieszonka Thornwaldta jest pozostałością z życia płodowego embrionalnego połączenia między struną grzbietową a jamą gardła. Zmiana znajduje się na tylnej ścianie nosogardła w jej linii pośrodkowej. Zamknięcie ujścia kieszonki Thornwaldta w wyniku urazu, tamponady nosa, infekcji w nosogardle może doprowadzić do wytworzenia się torbieli Thornwaldta. Jest to żółtawa, dobrze odgraniczona, okrągła bądź owalna zmiana bez widocznej siatki naczyńowej czy zmian nekrotycznych, która jest pozostałością rozwojową. W większości przypadków torbiel Thornwaldta jest bezobjawowa, a dolegliwości kliniczne powstają w przypadku jej pęknięcia. Przez powstałą przetokę okresowo wydzielają się gęsty śluz, którego ewakuacja sprawia pacjentowi dużą trudność i daje odczucie spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła (Righi i in. 2014).

## Reakcje nadwrażliwości

Częstość występowania alergii pokarmowej waha się od 6 do 17% populacji europejskiej, częściej występuje w krajach północnych. Wśród czynników ryzyka podkreśla się wpływ środowiska, który może zakłócać rozwój układu odpornościowego, szczególnie na wczesnych etapach rozwoju (np. w okresie prenatalnym i wczesnego dzieciństwa). Występowanie zaburzeń alergicznych w populacji wiąże się z wiekiem i potocznie nazywane jest „marszem alergicznym” (Nwaru i in. 2014). W dzieciństwie dominuje alergia pokarmowa, która następnie u starszych pacjentów objawia się atopowym zapaleniem skóry, astmą i alergicznym nieżytem nosa.

Niepożądane reakcje po spożyciu pokarmów mogą mieć mechanizm immunologiczny, nieimmunologiczny i toksyczny.

### 1. Mechanizm immunologiczny:

Ten rodzaj reakcji obejmuje alergię pokarmową i celiakię. Alergia pokarmowa jest niepożądaną reakcją na pokarm o etiologii immunologicznej. Podstawowy mechanizm alergii pokarmowej to reakcja IgE-zależna. Obraz kliniczny reakcji alergicznej może obejmować zmiany skórne (pokrzywka), obrzęk naczyń ruchomych, skurcz oskrzeli, zapalenie błony śluzowej nosa, a także biegunki i wymioty, reakcję anafilaktyczną czy zespół alergii jamy ustnej. Do objawów alergii pokarmowej, w której nie uczestniczą mechanizmy zależne od IgE, zalicza się zapalenie jelita grubego oraz inne enteropatie wywołane białkami pokarmowymi (ang. *food protein-induced proctocolitis*; *food protein-induced enteropathies*). Do reakcji, w których biorą udział różne mechanizmy, zalicza się eozynofilowe zapalenie przełyku oraz eozynofilowe zapalenie żołądka.

Analizując obraz kliniczny alergii na pokarmy, trzeba także pamiętać o reakcjach krzyżowych. Mimo że nie ma wielu danych epidemiologicznych, to wydaje się, że wobec narastającej ilości zachorowań na choroby alergiczne (związanej z uczuleniem na alergeny wziewne) rośnie ilość reakcji krzyżowych z alergenami pokarmowymi. Reakcja krzyżowa oparta jest na wiązaniu się przeciwciała IgE z homologicznymi strukturami alergenowymi. Chorzy z objawami alergicznego nieżytu nosa związanego z uczuleniem na pyłki drzew mogą prezentować objawy alergii krzyżowej z alergenami jabłka, wiśni, nektarynki, brzoskwini, orzecha laskowego, marchwi, soi, ziemniaka (Werfel i in. 2015). Przykładami innych alergenów, u których występują epitopy alergeniczne mogące dawać reakcje krzyżowe, są alergeny należące do rodziny panalergenów PR-10, profiliny, glukanazy tropomyozyiny. Dane

dotyczące reakcji z wieloma alergenami pokarmowymi są niejednoznaczne. Biorąc pod uwagę mnogość reakcji z wieloma alergenami wziewnymi, trudno jest przewidzieć wszystkie rodzaje reakcji krzyżowych.

### 2. Mechanizm nieimmunologiczny:

Reakcje na pokarmy, w których nie uczestniczą mechanizmy immunologiczne, dotyczą najczęściej farmakologicznego działania substancji znajdujących się w pożywieniu (kofeina, tyramina), niedoborów enzymatycznych (fruktoza, laktoza) oraz zaburzeń wchłaniania. Inne reakcje na pokarm wiążą się z niespecyficznymi objawami jelitowymi, takimi jak zespoły czynnościowe i przewlekłe choroby przewodu pokarmowego.

### 3. Reakcje toksyczne:

Łączą się najczęściej z zespołami objawów związanymi z obecnością toksyn bakteryjnych, dotyczą również zatruc pokarmowych.

Analiza wielu mechanizmów reakcji na pokarmy wskazuje, że w odróżnieniu od alergii pokarmowej nietolerancja pokarmowa to każda niepożądana reakcja pozostająca w związku przyczynowo-skutkowym ze spożywanym pokarmem lub związkami do niego dodanymi, wynikająca z mechanizmów fizjologicznych lub nieimmunologicznych.

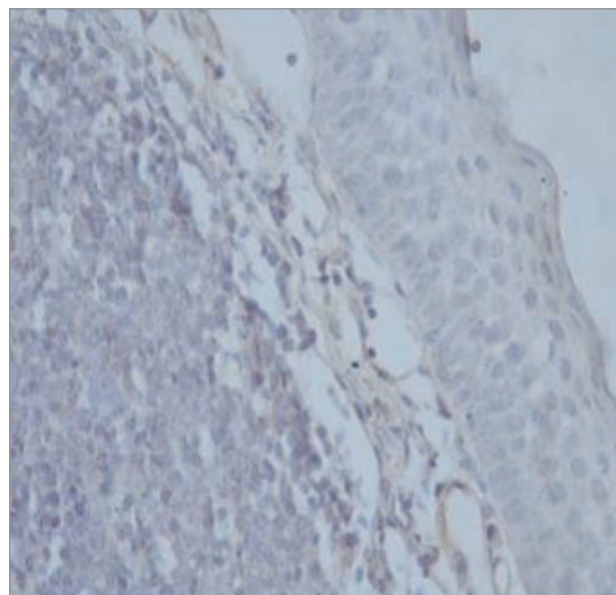
## Czynniki środowiskowe

Wszystkie komponenty środowiska wpływają na ludzkie zdrowie. Wpływ ten zależy od uwarunkowań genetycznych jednostki oraz możliwości adaptacyjnych ludzkiego organizmu. Istotne w patofizjologii *nasopharyngitis chronica* jest oddychanie suchym powietrzem oraz zjawisko zwane SBS (ang. *sick building syndrome*), czyli zespół objawów związanych z przebywaniem w wieżowcach z zamkniętymi na stałe oknami i sztucznym, wymuszonym systemem wentylacji. SBS już od blisko 60 lat jest zaliczany do szerokiego spektrum problemów cywilizacyjnych. Pracownicy tych budynków często zgłaszają takie dolegliwości, jak suchość gardła, śluzowy katar, swędzenie i podrażnienie błony śluzowej nosa, uczucie blokady nosa i bóle głowy. Wśród etiologicznych czynników tych dolegliwości wymienia się mikroorganizmy, zanieczyszczenia chemiczne i mikroklimat panujący w zamkniętych pomieszczeniach. Z reguły temperatura i wilgotność powietrza wewnątrz sztucznie wentylowanych budynków jest stała. Przypuszcza się, że przyczyną dolegliwości pracujących w nich ludzi jest nieprawidłowo funkcjonująca wentylacja, sprawiająca, że zbyt mała ilość powietrza jest wtłaczana z zewnątrz (Berardi i in. 1991, Rios i in. 2009, Erdmann i Apte





Ryc. 2. Obecność pepsynogenu w tkance migdałka gardłowego u pacjenta z zapaleniem ucha środkowego. Silniejsze wybarwienie jąder świadczy o większej ilości białka w tkance. Źródło: Luo i in. 2014



Ryc. 3. Obecność pepsynogenu w tkance migdałka gardłowego u pacjenta bez zapalenia ucha środkowego. Słabsze wybarwienie jąder świadczy o mniejszej ilości białka w tkance. Źródło: Luo i in. 2014

2004). Warto zauważyć, że ekspozycja na dym tytoniowy również sprzyja częstszemu występowaniu stanu zapalnego tkanek nosogardła. Ponadto wdychanie czynników drażniących, takich jak kurz, pyły, detergentów czy opary przemysłowe, również diametralnie zmienia stan zdrowia i predysponuje do powstawania stanu zapalnego błony śluzowej (Orlandi i in. 2016).

Tabela II. Diagnostyka różnicowa GERD i LPR

Objaw	GERD	LPR
Objawy dzienne	nie	tak
Objawy nocne	tak	nie
Zgaga	tak	nie
Odbijanie	tak	nie
Chrypka	nie	tak
Uczucie „kluchy” w gardle	nie	tak
Astma	nie	tak
Kaszel	nie	tak
Kaszel po zmianie pozycji ciała na leżącą	tak	nie
Zapalenie przełyku	tak	nie
Zaburzona motoryka przełyku	tak	nie
Otyłość	tak	nie

### Refluks krtaniowo-gardłowy

Refluks krtaniowo-gardłowy (ang. *laryngopharyngeal reflux*, LPR) jest częstym problemem wśród pacjentów laryngologicznych. Dawniej LPR był określany nadprzełykową postacią choroby refluksowej (ang. *gastro oesophageal reflux disease*, GERD). Obecnie w diagnostyce różnicowej te dwie jednostki chorobowe traktuje się osobno. W tabeli II przedstawiono zasadnicze różnice pomiędzy obiema jednostkami chorobowymi (Kowalik i Krzeski 2017).

Statystyki podają, że LPR występuje u około 10% pacjentów z problemami laryngologicznymi, natomiast wśród pacjentów z przewlekłą chrypką jest rozpoznawany u około 50% (Grome i in. 2007, Johnston i in. 2007). Jednym z mechanizmów w patofizjologii LPR jest bezpośrednio drażnienie błony śluzowej górnych dróg oddechowych przez zarzucany sok żołądkowy, na który składa się kwas solny, pepsyna, a w niektórych postaciach sole i kwasy żółciowe wraz z bakteriami bytującymi w przewodzie pokarmowym. Kolejnym mechanizmem powstawania objawów LPR jest odruch z nerwu błędnego. Drażnienie nagłośni lub dystalnej części przełyku przez sok żołądkowy może stymulować nerw błędny i doprowadzić do powstawania skurczu oskrzeli, kaszlu lub konieczności odchrząkiwania (Kowalik i Krzeski 2017, Loughlin i Koufman 1996, Poelmans, Tack i Feenstra 2004, Koufman 1996, Blalock 1991, Wong i in. 2000, Koufman 1991).

Drażnienie nosogardła przez pepsynę podczas epizodów refluksu powoduje uszkodzenie jego błony śluzowej i w konsekwencji staje się przyczyną zapalenia tkanek nosogardła. W badaniu przedmiotowym można wówczas stwierdzić:

- zaczerwienienie błony śluzowej,
- obecność gęstej wydzieliny w nosogardle,
- zapalenie tkanek nosogardła (*nasopharyngitis*),
- przetrwały migdałek gardłowy,
- obrzęk trąbki słuchowej,
- zapalenie ucha środkowego.

Obecność pepsynogenu w tkance przerośniętego migdałka gardłowego była analizowana przez Luo i współpracowników u pacjentów bez innych dolegliwości oraz w grupie z zapaleniem ucha środkowego. Poziom ekspresji pepsynogenu oceniano w nabłonku pokrywającym migdałek gardłowy na podstawie barwienia immunohistochemii. Autorzy pracy wykazali, że w grupie

pacjentów z zapaleniem ucha środkowego ilość pepsynogenu była większa niż w grupie bez tych dolegliwości (**ryc. 2 i 3**). Dodatkowo w grupie pacjentów z zapaleniem ucha pobierano płyn z ucha środkowego, a następnie badano go na obecność pepsyny – aktywnej formy pepsynogenu. We wszystkich przypadkach potwierdzono jej obecność, co tylko podkreśla rolę pepsyny nie tylko w zapaleniu nosogardła, ale także innych struktur (Luo i in. 2014).

## PODSUMOWANIE

Zapalenie tkanek nosogardła jest patologią często występującą, jednak rzadko nazywaną i dyskutowaną. Etiopatologia ostrego oraz przewlekłego zapalenia tkanek nosogardła powinna być dokładnie analizowana. Wiedza ta pozwoli nie tylko prawidłowo diagnozować problem występujący u pacjenta, ale także skutecznie leczyć i minimalizować powikłania terapii. ●

## PIŚMIENNICTWO

- Aitken M., Taylor J.A. (1998) Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 152(3), 244-248.
- Bachert C., Holtappels G. (2015) Pathophysiology of chronic rhinosinusitis, pharmaceutical therapy options. *GMS Curr. Top. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 14, Doc09.
- Baldassari C.M., Choi S. (2014) Assessing adenoid hypertrophy in children: X-ray or nasal endoscopy? *Laryngoscope* 124(7), 1509-1510.
- Berardi B.M. i in. (1991) Indoor climate and air quality in new offices: Effects of a reduced air-exchange rate. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 63(4), 233-239.
- Bochenek A., Reicher M. (2007) *Anatomia człowieka*. Warszawa: PZWL.
- Brander P.E., Soirinsuo M., Lohela P. (1999) Nasopharyngeal symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Effect of nasal CPAP treatment. *Respiration* 66(2), 128-135.
- Brennan B. (2006) Nasopharyngeal carcinoma. *Orphanet J. Rare Dis.* 1, 23.
- Brozek J.L. i in. (2009) Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy* 64(5), 669-677.
- Brożek-Mądry E., Krzeski A. (2016) Mikrobiom, dysbioza i zapalenie zatok przynosowych. *Magazyn Otorinolaryngologiczny* 57(1), 12-21.
- Drake R., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. (2015) *Gray's Anatomy for Students*. Oxford: Elsevier.
- Engleman H.M., Martin S.E., Douglas N.J. (1994) Compliance with CPAP therapy in patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 49(3), 263-266.
- Erdmann C.A., Apte M.G. (2004) Mucous membrane and lower respiratory building related symptoms in relation to indoor carbon dioxide concentrations in the 100-building BASE dataset. *Indoor Air* 14(Suppl. 8), 127-134.
- Farrow D.C. i in. (1998) Diet and nasopharyngeal cancer in a low-risk population. *Int. J. Cancer* 78(6), 675-679.
- Fokkens W.J. i in. (2012) EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 50(1), 1-12.
- Glatthaar-Saalmuller B. i in. (2011) Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret<sup>®</sup> against viruses causing respiratory infections. *Phytomedicine* 19(1), 1-7.
- Groome M. i in. (2007) Prevalence of laryngopharyngeal reflux in a population with gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 117(8), 1424-1428.
- Gwaltney J.M., Jr., Jones J.G., Kennedy D.W. (1995) Medical management of sinusitis: Educational goals and management guidelines. *The International Conference on Sinus Disease. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 167(Suppl.), 22-30.
- Harvey R.J., Lund V.J. (2007) Biofilms and chronic rhinosinusitis: systematic review of evidence, current concepts and directions for research. *Rhinology* 45(1), 3-13.
- He J.F. i in. (2007) Genetic polymorphisms of TLR3 are associated with nasopharyngeal carcinoma risk in Cantonese population. *BMC Cancer* 7, 194.
- Hueston W.J. i in. (1998) Criteria used by clinicians to differentiate sinusitis from viral upper respiratory tract infection. *J. Fam. Pract.* 46(6), 487-492.
- Irwin R.S. i in. (2006) Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129(Suppl. 1), 1s-23s.
- Jacobs S.E. i in. (2013) Human rhinoviruses. *Clin. Microbiol. Rev.* 26(1), 135-162.
- Johnston N. i in. (2007) Activity/stability of human pepsin: Implications for reflux attributed laryngeal disease. *Laryngoscope* 117(6), 1036-1039.
- Jorissen M. i in. (1997) Anatomical variations and sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* 51(4), 219-226.

- Jund R. i in. (2015) Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol.* 135(1), 42-50.
- Kamel R.H., Ishak E.A. (1990) Enlarged adenoid and adenoidectomy in adults: Endoscopic approach and histopathological study. *J. Laryngol. Otol.* 104(12), 965-967.
- Kardos P., Malek F.A. (2017) Common cold – an umbrella term for acute infections of nose, throat, larynx and bronchi. *Pneumologie* 71(4), 221-226.
- Klossek J.M., Mesbah K. (2011) Presentation and treatment of acute maxillary sinusitis in general practice: A French observational study. *Rhinology* 49(1), 84-89.
- Koufman J.A., Blalock P.D. (1991) Functional voice disorders. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 24(5), 1059-1073.
- Koufman J.A. (1991) The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 101(4 Pt 2, Suppl. 53), 1-78.
- Kowalik K., Krzeski A. (2017) The role of pepsin in the laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol. Pol.* 71(6), 7-13.
- Luo H.N. i in. (2014) Role of pepsin and pepsinogen: Linking laryngopharyngeal reflux with otitis media with effusion in children. *Laryngoscope* 124(7), E294-300.
- Loughlin C.J., Koufman J.A. (1996) Paroxysmal laryngospasm secondary to gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 106(12 Pt 1), 1502-1505.
- Mahony J.B., Petrich A., Smieja M. (2011) Molecular diagnosis of respiratory virus infections. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 48(5-6), 217-249.
- Major M.P., Flores-Mir C., Major P.W. (2006) Assessment of lateral cephalometric diagnosis of adenoid hypertrophy and posterior upper airway obstruction: A systematic review. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 130(6), 700-708.
- Monto A.S. (2002) Epidemiology of viral respiratory infections. *Am. J. Med.* 112(Suppl. 6A), 4s-12s.
- Neel H.B., 3rd, Pearson G.R., Taylor W.F. (1984) Antibodies to Epstein-Barr virus in patients with nasopharyngeal carcinoma and in comparison groups. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 93(5 Pt 1), 477-482.
- Nwaru B.I. i in. (2014) The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 69(1), 62-75.
- Orlandi R.R. i in. (2016) International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 6(Suppl. 1), S22-209.
- Palmer J.N., Górski N.P. (2007) Biofilmy bakteryjne w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych. *Magazyn Otorinolaryngologiczny wyd. specj. (luty)*, 3-10.
- Passioli M. i in. (2014) The common cold: Potential for future prevention or cure. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 14(2), 413.
- Pepin J.L. i in. (1995) Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. Study of 193 patients in two French sleep centers. *Chest* 107(2), 375-381.
- Poelmans J., Tack J., Feenstra L. (2004) Paroxysmal laryngospasm: A typical but underrecognized supraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux? *Dig. Dis. Sci.* 49(11-12), 1868-1874.
- Pratter M.R. (2006a) Cough and the common cold: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129(Suppl. 1), 72s-74s.
- Pratter M.R. (2006b) Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as post-nasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129(Suppl. 1), 63s-71s.
- Righi S. i in. (2014) Thornwaldt cysts. *J. Craniofac. Surg.* 25(5), e456-457.
- Rimmer J., Hellgren J., Harvey R.J. (2015) Simulated postnasal mucus fails to reproduce the symptoms of postnasal drip in rhinitics but only in healthy subjects. *Rhinology* 53(2), 129-134.
- Rios J.L. i in. (2009) Symptoms prevalence among office workers of a sealed versus a non-sealed building: Associations to indoor air quality. *Environ Int.* 35(8), 1136-1141.
- Rossi A. (2012) The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia* 83(4), 715-720.
- Rout M.R. i in. (2013) Adenoid hypertrophy in adults: A case series. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 65(3), 269-274.
- Ruhle K.H. i in. (2011) Quality of life, compliance, sleep and nasopharyngeal side effects during CPAP therapy with and without controlled heated humidification. *Sleep Breath* 15(3), 479-485.
- Sanu A., Eccles R. (2008) Postnasal drip syndrome. Two hundred years of controversy between UK and USA. *Rhinology* 46(2), 86-91.
- Suh J.D., Ramakrishnan V., Palmer J.N. (2010) Biofilms. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 43(3), 521-530.
- Surov A. (2016) MRI of nasopharyngeal adenoid hypertrophy. *Neuroradiol. J.* 29(5), 408-412.
- Sylvester D.C. i in. (2012) Chronic cough, reflux, postnasal drip syndrome, and the otolaryngologist. *Int. J. Otolaryngol.* 2012, 564852.
- Tajudeen B.A., Schwartz J.S., Palmer J.N. (2016) Understanding biofilms in chronic sinusitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 16(2), 10.
- Tuncer U. i in. (2004) Chronic rhinosinusitis and adenoid hypertrophy in children. *Am. J. Otolaryngol.* 25(1), 5-10.
- Werfel T. i in. (2015) Position paper of the EAACI: Food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy* 70(9), 1079-1090.
- Wiest G.H. i in. (1999) A heated humidifier reduces upper airway dryness during continuous positive airway pressure therapy. *Respir. Med.* 93(1), 21-26.
- Wiest G.H. i in. (2000) In vivo efficacy of heated and non-heated humidifiers during nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) - therapy for obstructive sleep apnoea. *Respir. Med.* 94(4), 364-368.
- Wilson M.T., Hamilos D.L. (2014) The nasal and sinus microbiome in health and disease. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 14(12), 485.
- Winther B. i in. (1984) Light and scanning electron microscopy of nasal biopsy material from patients with naturally acquired common colds. *Acta Otolaryngol.* 97(3-4), 309-318.
- Wong R.K. i in. (2000) ENT manifestations of gastroesophageal reflux. *Am. J. Gastroenterol.* 95(Suppl. 8), S15-22.
- van Cauwenberge P., Ingels K. (1996) Effects of viral and bacterial infection on nasal and sinus mucosa. *Acta Otolaryngol.* 116(2), 316-321.
- Yildirim N., Sahan M., Karşlioglu Y. (2008) Adenoid hypertrophy in adults: Clinical and morphological characteristics. *J. Int. Med. Res.* 36(1), 157-162.
- Yilmaz I. i in. (2008) Correlation of diagnostic systems with adenoidal tissue volume: A blind prospective study. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 72(8), 1235-1240.
- Yu, M.C., Henderson B.E. (1987) Intake of Cantonese-style salted fish as a cause of nasopharyngeal carcinoma. *IARC Sci. Publ.* (84), 547-549.