

Wpływ leczenia przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych metodą endoskopową na czynność płuc oraz reaktywność oskrzeli

Impact of endoscopic sinus surgery on lung function and bronchial reactivity in patients with chronic rhinosinusitis

Agata Kalicka,¹ Cezary Rybacki,¹ Andrzej Krzyżaniak,² Andrzej Chciałowski³

¹ Kliniczny Oddział Pulmonologii i Alergologii 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego w Bydgoszczy; ordynator: dr n. med. Cezary Rybacki

² Kliniczny Oddział Otolaryngologii z Pododdziałem Chirurgii Szcękowej 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego w Bydgoszczy; ordynator: dr n. med. Andrzej Krzyżaniak

³ Klinika Alergologii i Chorób Infekcyjnych CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. n. med. Jerzy Kruszewski

Streszczenie. Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych charakteryzuje się stanem zapalnym trwającym powyżej 12 tygodni, obejmującym błonę śluzową nosa i zatok przynosowych. Według przyjętej klasyfikacji EPOS – European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 – europejskich wytycznych dotyczących zapalenia błony śluzowej nosa i zatok oraz polipów nosa z 2012 r., wyróżnia się przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (PZZP) oraz przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z obecnością polipów (PZZP z PN). Obecnie, w określonych sytuacjach, w leczeniu uzupełniającym obu schorzeń metodą z wyboru jest czynnościowa chirurgia endoskopowa zatok przynosowych (ESS). W pracy przedstawiono analizę wpływu zabiegu metodą ESS na funkcję płuc oraz reaktywność oskrzeli u chorych z PZZP oraz PZZP z NP i ze skrzywioną przegrodą nosa leczonych metodą septoplastyki. U wszystkich dodatkowo wykonano testy skórne z alergenami wziewnymi, badanie spirometryczne oraz metacholinową próbę prowokacyjną oskrzeli. Zabieg ESS u chorych z PZZP oraz PZZP z PN nie wpływa w istotny sposób na poprawę funkcji płuc, przyczynia się natomiast istotnie do zmniejszenia reaktywności oskrzeli, zwłaszcza u chorych z PZZP z PN.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie zatok (PZZP), przewlekłe zapalenie zatok z polipami nosa (PZZP z PN), spirometria, metacholinowa próba prowokacyjna

Abstract. Chronic sinusitis is a condition in which cavities around nasal passages as well as nasal and paranasal sinus mucosa become inflamed for over 12 weeks. The classification of EPOS – European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps of 2012 – distinguishes chronic rhinosinusitis without nasal polyps (CRSsNP) and chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). These days, in a supplementary treatment of both disorders, the Endoscopic Sinus Surgery (ESS) comes as a treatment of choice. The work presents an analysis of the impact of ESS on the pulmonary function and airway responsiveness in patients with CRSsNP, CRSwNP and nasal septum deviation treated with septoplasty. All of them underwent skin testing with inhalant allergens, spirometry, and bronchial challenge test with methacholine. ESS procedure in patients suffering from CRSsNP and CRSwNP does not have a significant impact on improvement of the pulmonary function, but considerably contributes to reduction of bronchial responsiveness, particularly in patients with CRSwNP.

Key words: bronchial challenge test with methacholine, chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), chronic rhinosinusitis without nasal polyps (CRSsNP), spirometry

Nadesłano: 22.02.2019. Przyjęto do druku: 6.09.2019
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.
Lek. Wojsk., 2019; 97 (4): 316–326
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji
lek. Agata Kalicka
10. WSK z Polikliniką SPZOZ
ul. Powstańców Warszawy 5, 85-915 Bydgoszcz
e-mail: akalicka@10wsk.mil.pl

Wstęp

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych według definicji EPOS European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 – europejskich wytycznych dotyczących zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych oraz polipów nosa 2012 – charakteryzuje się stanem zapalnym trwającym powyżej 12 tygodni, obejmującym błonę śluzową nosa i zatok przynosowych [1]. Według przyjętej klasyfikacji wyróżnia się przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (PZZP) oraz przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z obecnością polipów (PZZP z PN). W swym przebiegu klinicznym charakteryzują się głównie niedrożnością nosa, katarciem i/lub ściekaniem wydzieliny po tylnej ścianie gardła (tzw. katarciem tylnym). Objawom tym może towarzyszyć uczucie rozpięcia twarzoczaszki oraz zaburzenia powonienia [1]. W świetle obecnej wiedzy obecność polipów w przewlekłym zapaleniu nosa i zatok przynosowych stanowi element obrazu klinicznego wynikający z miejscowego procesu zapalnego [1]. Od wielu lat obserwuje się wpływ chorób obejmujących błonę śluzową nosa i zatok przynosowych na funkcję dolnych dróg oddechowych, zwłaszcza oskrzeli. Dotychczasowe badania najczęściej analizują najlepiej poznany związek współwystępowania alergicznego nieżyty nosa (ANN) z astmą oskrzelową (AO) [2]. Nieliczne obserwacje dotyczą natomiast współwystępowania PZZP i PZZP z PN z chorobami dolnych dróg oddechowych lub też możliwej promocji w rozwoju chorób dolnych dróg oddechowych, względnie ich zastrzeżeń [3]. Dotychczasowe hipotezy próbują wyjaśnić te potencjalne mechanizmy i uwzględniają wpływ bezpośredniego przedostawania się zakażonego materiału z nosa [4], zaburzenia transportu śluzowo-rzęskowego [5] oraz udziału komórek zapalnych obecnych w całym dróg oddechowych wskutek działania różnych czynników, np. alergenów [6]. Częste współwystępowanie AO z ANN można tłumaczyć podobieństwami reakcji zapalnej Th2-zależnej [6]. Nadreaktywność oskrzeli obserwowana jest nie tylko w AO, ale także i innych chorobach dolnych dróg oddechowych i może być konsekwencją utrzymywania się subklinicznego zapalenia oraz reakcją na zmienione, niewłaściwie ogrzane i nawilżone przepływające powietrze.

Cel pracy

Choroby górnych dróg oddechowych pogarszają jakość życia. Pacjenci, u których efekty leczenia zachowawczego nie są zadowalające, a nasilone objawy miejscowe obejmują uczucie zatkanego nosa, niedrożność kompleksu ujściowo-przewodowego i jego następstw lub też obecność polipów nosa, planowani są do zabiegu

operacyjnego [1,7]. Obecnie metodą z wyboru jest czynnościowa chirurgia endoskopowa zatok przynosowych (*endoscopic sinus surgery* – ESS) [8,9]. Celem pracy była analiza wpływu zabiegu operacyjnego metodą ESS na funkcję płuc oraz reaktywność oskrzeli u chorych z PZZP oraz PZZP z NP.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 76 osób hospitalizowanych w okresie 4 lat (czerwiec 2014–czerwiec 2018) na Klinicznym Oddziale Laryngologii 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką w Bydgoszczy w celu wykonania zabiegu endoskopowego. Ze względu na występowanie przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z obecnością polipów lub bez ich obecności chorych przydzielono do dwóch podgrup. Podgrupę A tworzyło 31 osób, w tym 20 mężczyzn i 11 kobiet w wieku 26–71 lat z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych, podgrupę B – 29 chorych w wieku 26–77 lat, w tym 21 mężczyzn i 8 kobiet, z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych oraz obecnością polipów nosa. Grupę kontrolną stanowiło 16 chorych w wieku 21–68 lat operowanych z powodu skrzywionej przegrody nosa. Badanie przeprowadzono zgodnie z przyjętym protokołem badawczym po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie – przewodniczący płk prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz (Uchwała Nr 15/WIM/2014 z 21.05.2014). Każdy chory po uzyskaniu informacji dotyczącej celu i szczegółowego zakresu badania podpisał formularz świadomej zgody.

Kryteria włączenia stanowiły:

- wiek powyżej 18. roku życia,
 - obecność przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami lub bez nich po nieskutecznym leczeniu zachowawczym przez okres co najmniej 2 lat, zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego, lub obecność skrzywionej przegrody nosa wymagającej leczenia operacyjnego.
- Kryteria wyłączenia stanowiły:
- brak zgody lub zaprzestanie kontynuacji udziału w badaniu, bez wyjaśniania przyczyny tej decyzji,
 - astma oskrzelowa, triada aspirynowa,
 - upośledzenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe w badaniu spirometrycznym $FEV_1 < 80\%$ lub $FEV_1 < 1,5$ l,
 - ciąża lub okres karmienia piersią,
 - używanie obecnie lub w przeszłości leków – inhibitorów cholinesterazy (np. z powodu *miastenia gravis*),
 - *miastenia gravis*,
 - cechy przewlekłej niewydolności krążenia III i IV stopnia wg NYHA,

- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, ciśnienie skurczowe >180 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe >100 mm Hg,
- stosowanie leków przeciwhistaminowych około 2 tygodnie przed planowaną hospitalizacją oraz innych leków mogących mieć wpływ na wykonanie testów skórnych metodą *prick*,
- choroby, w przebiegu których istnieją przeciwwskazania do badania spirometrycznego [10,11].

Metody

Wszyscy chorzy z podgrup A i B zostali poddani zabiegowi metodą ESS. 29 chorych z podgrupy A zostało poddanych obustronnemu zabiegowi, 2 chorych przebyło jednostronny zabieg endoskopowy. W podgrupie B 27 pacjentów poddano zabiegowi obustronnemu, natomiast 2 chorych przebyło zabieg jednostronny. Badanie wstępne, które wykonywano przed zabiegiem, obejmowało szczegółowo zabrany wywiad medyczny, badanie przedmiotowe, ocenę laryngologiczną z rynomanometrią przednią, badanie spirometryczne z próbą prowokacyjną oskrzeli, punktowe testy skórne metodą *prick* oraz pobranie krwi do analiz medycznych. Badanie kontrolne wykonywano 4 miesiące po zabiegu i obejmowało badanie podmiotowe oraz przedmiotowe, ocenę laryngologiczną z rynomanometrią przednią oraz badanie spirometryczne z metacholinową próbą prowokacyjną oskrzeli.

Punktowe testy skórne metodą *prick*

Punktowe testy skórne wykonano jednorazowo, używając standaryzowanych wyciągów alergenowych firmy ALLERGOpharma. Na niezmienioną chorobowo część wewnętrzną przedramion nałożono jedną kroplę (tj. 0,05 ml) roztworu użytego do rozcieńczenia wyciągów alergenowych, stanowiącą kontrolę ujemną; taką samą objętość roztworu histaminy (2,7 mg/ml) jako kontrolę dodatnią oraz w dwóch rzędach nałożono po jednej kropli roztworu poszczególnych alergenów. Następnie wykonywano pojedyncze nakłucie skóry, każdorazowo innym lancetem, stosując tzw. metodę zmodyfikowaną, tj. nakłucie pod kątem około 45 stopni. Odczyt następował po 20 minutach poprzez pomiar średnicy bąbla w wymiarze najdłuższym i prostopadłym do niej. Wyniki podawano w milimetrach. Za próbę dodatnią zgodnie z zaleceniami [23] uznano średnicę bąbla ≥ 3 mm w stosunku do kontroli ujemnej [25].

Badanie spirometryczne

U wszystkich chorych przed zabiegiem i 4 miesiące po zabiegu wykonano badanie spirometryczne aparatem MasterScope (JLAB wersja 5.21) firmy Jaeger.

Pomiar wielkości objętościowych i przepływowymi odbywał się podczas manewru natężonego wydechu rejestrowanego jako krzywa przepływ–objętość. Kryteria poprawności wykonania badania spirometrii przyjmowano zgodnie z zaleceniami PTChP [26], które stanowiły:

- odpowiedni kształt krzywej przepływ–objętość (brak artefaktów i kaszlu w początkowej fazie wydechu, wypłaszczony koniec wydechu),
- prawidłowy początek wydechu (czas do osiągnięcia PEF nie przekraczał 0,3 s, wstecznie ekstrapolowana objętość <5% FVC lub 150 ml),
- prawidłowe zakończenie wydechu (czas trwania natężonego wydechu nie krótszy niż 6 s, zmiana objętości w czasie 1 s <25 ml).

W ocenie spirometrii uwzględniono:

- wskaźnik pseudo-Tiffeneau, tj. FEV_1/FVC – stosunek natężonej objętości wydechowej 1-sekundowej do natężonej pojemności życiowej,
- natężoną objętość wydechową 1-sekundową (FEV_1),
- natężoną pojemność życiową (FVC).

Powyższe parametry przedstawiono w wartościach bezwzględnych mierzonych w litrach oraz w wartościach odsetkowych należnych dla wieku, płci i wzrostu zgodnie z normami według Europejskiej Wspólnoty Węgla i Stali (European Community for Steel nad Coal – ECCS). W ocenie poszczególnych parametrów spirometrycznych uwzględniono zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Klatki Piersiowej (American Thoracic Society) i Europejskiego Towarzystwa Oddechowego (European Respiratory Society) – ATS/ERS [10,11].

Próba prowokacyjna oskrzeli z metacholiną

Badanie spirometryczne i próbę prowokacyjną oskrzeli przed zabiegiem operacyjnym oraz 4 miesiące po jego wykonaniu przeprowadzano w Pracowni Badań Czynnościowych wyposażonej w odpowiedni sprzęt monitorujący, tj. pulsoksymetr, aparat do pomiaru ciśnienia tętniczego, nebulizator oraz zestaw leków niezbędnych do użycia w przypadku wystąpienia duszności albo innych niepokojących objawów. Do badania wykorzystywano aparat MasterScope (JLAB wersja 5.21) firmy Jaeger z dodatkową głowicą APS – system prowokacyjny dla astmy (Asthma Provocation System), wyposażoną w nebulizator generujący cząsteczki wielkości 2–5 μ m, oraz z przepływem 0,13 ml/min \pm 10%. U każdego pacjenta przeprowadzono próbę prowokacji według przyjętego protokołu badania, stosując 5 kolejnych stężeń metacholiny (firmy Sigma): 0,25 mg/ml, 1,0 mg/ml, 4,0 mg/ml, 8,0 mg/ml, 16,0 mg/ml w nebulizacji ciągłej przez 2 minuty podczas oddychania własnym rytmem z zaprogramowanym czasem nebulizacji [27]. Właściwą próbę poprzedzał test prowokacji oskrzeli wykonany fizjologicznym roztworem NaCl w objętości 3 ml w celu wykluczenia ich nieswoistej nadreaktywności na rozpuszczalnik metacholiny. Po zakończeniu 2-minutowych nebulizacji

w/w stężeniami metacholiny każdorazowo wykonywano badanie spirometryczne [27]. W każdym przypadku zmniejszenia wartości FEV_1 o 20% lub poniżej w stosunku do wartości wyjściowej próbę prowokacyjną kończono, uznając ją za dodatnią, niezależnie od zastosowanego stężenia metacholiny. Chory otrzymywał wówczas w inhalacji krótko działający β_2 -mimetyk w łącznej dawce 400 μg . Kontrolną spirometrię wykonywano po 15 minutach.

Analiza statystyczna

Otrzymane wyniki badań poddano analizie statystycznej. Do sprawdzenia zgodności rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym zastosowano test Shapiro-Wilka. W przypadku prób o rozkładzie zbliżonym do normalnego obliczono średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe, a do porównania średnich wykorzystano test t-studenta dla zmiennych niezależnych oraz jednoczynnikową analizę wariancji (ANOVA). Jednorodność wariancji oceniano testem Levene'a. W charakterze testów *post-hoc* wykorzystano test Tukeya. Jeśli rozkład różnił się istotnie od rozkładu normalnego, obliczono medianę, kwartył dolny i górny, a istotność różnic między grupami sprawdzano, stosując test nieparametryczny ANOVA Kruskala-Wallisa. Test ten był także wykorzystywany, gdy wariancje nie były jednorodne. Proporcje w grupach oceniano za pomocą testu chi-kwadrat. Za granicę znamienności statystycznej przyjęto poziom $p = 0,05$. Za próg tendencji statystycznej przyjęto $p = 0,1$. Obliczeń dokonano za pomocą programu komputerowego Statistica.

Wyniki

Spośród 76 osób zakwalifikowanych do badania 1 osoba z grupy kontrolnej nie spełniła kryterium powtarzalności badania spirometrycznego. Ponadto 3 pacjentów z podgrupy A, 4 z podgrupy B oraz 2 z grupy kontrolnej nie zgłosiło się na badania 4 miesiące po zabiegu. Część pacjentów nie zgodziła się na kontynuację próby prowokacyjnej z powodu zmęczenia po badaniu spirometrycznym. Ostatecznej analizie z próbą prowokacyjną poddano 23 pacjentów z podgrupy A, 18 pacjentów z podgrupy B oraz 12 z grupy kontrolnej.

Charakterystyka badanych grup

Dane demograficzne i palenie tytoniu

Podgrupę A stanowiło 31 osób, w tym 20 (64,5%) mężczyzn i 11 kobiet (35,5%) w średnim wieku $47,3 \pm 11,9$ roku. Wiek kobiet był istotnie niższy w stosunku do wieku mężczyzn ($41,1 \pm 9,6$ vs $50,7 \pm 11,9$ roku; $p = 0,0291$). Podgrupę B stanowiło 29 osób, w tym 21 (72,4%) mężczyzn

w średnim wieku $54,0 \pm 12,4$ roku oraz 8 (27,6%) kobiet w średnim wieku $53,0 \pm 9,4$ roku. Nie występowała istotna różnica w wieku mężczyzn i kobiet $p = 0,7944$. Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 16 osób w średnim wieku $43,8 \pm 13,0$ lat, w tym 5 (31,2%) kobiet w wieku $43,4 \pm 19,2$ roku i 11 (68,8%) mężczyzn w wieku $44,0 \pm 10,2$ roku. W grupie tej wiek kobiet także nie różnił się istotnie od wieku mężczyzn ($p = 0,9350$) (tab. 1.). Nie obserwowano istotnej różnicy w wieku pacjentów pomiędzy podgrupą A i podgrupą B. Występowała ona ($p = 0,0086$) pomiędzy podgrupą B i grupą kontrolną (ryc. 1.).

Palenie papierosów deklarowało 5 osób (16,1%) w podgrupie A ($9,4 \pm 5,6$ paczkolet) i 9 osób (31,0%) w podgrupie B ($11,6 \pm 6,1$ paczkolet). Żadna osoba z grupy kontrolnej nie była obciążona nałogiem palenia.

Nadwrażliwość na alergeny

U wszystkich chorych wykonano testy skórne z alergenami wziewnymi. Wykazały one występowanie nadwrażliwości u 82,8% osób z podgrupy B, u 64,5% z podgrupy A oraz u 37,5% z grupy kontrolnej. Obserwowano istotną różnicę w nadwrażliwości na alergeny pomiędzy podgrupami A i B oraz grupą kontrolną ($p = 0,0090$). Różnic takich nie stwierdzono pomiędzy podgrupami A i B. Wyniki zestawiono w tabeli 2. W diagnostyce grupowej wzięto pod uwagę alergeny traw i zbóż, chwastów, roztoczy kurzu domowego, alergeny odzwierzęce i zarodniki grzybów pleśniowych. Nadwrażliwość na grupy alergenów u badanych chorych przedstawiono na rycinie 2. Obserwowano istotną różnicę w nadwrażliwości na alergeny traw i zbóż ($p = 0,0493$) oraz różnicę w poziomie tendencji statystycznej w nadwrażliwości na alergeny roztoczy kurzu domowego ($p = 0,0534$) pomiędzy badanymi grupami.

Wśród pacjentów, u których stwierdzono nadwrażliwość, najczęściej występowała ona na 3 alergeny zarówno w podgrupach badanych, jak i w grupie kontrolnej.

Badanie spirometryczne

Przed zabiegiem operacyjnym

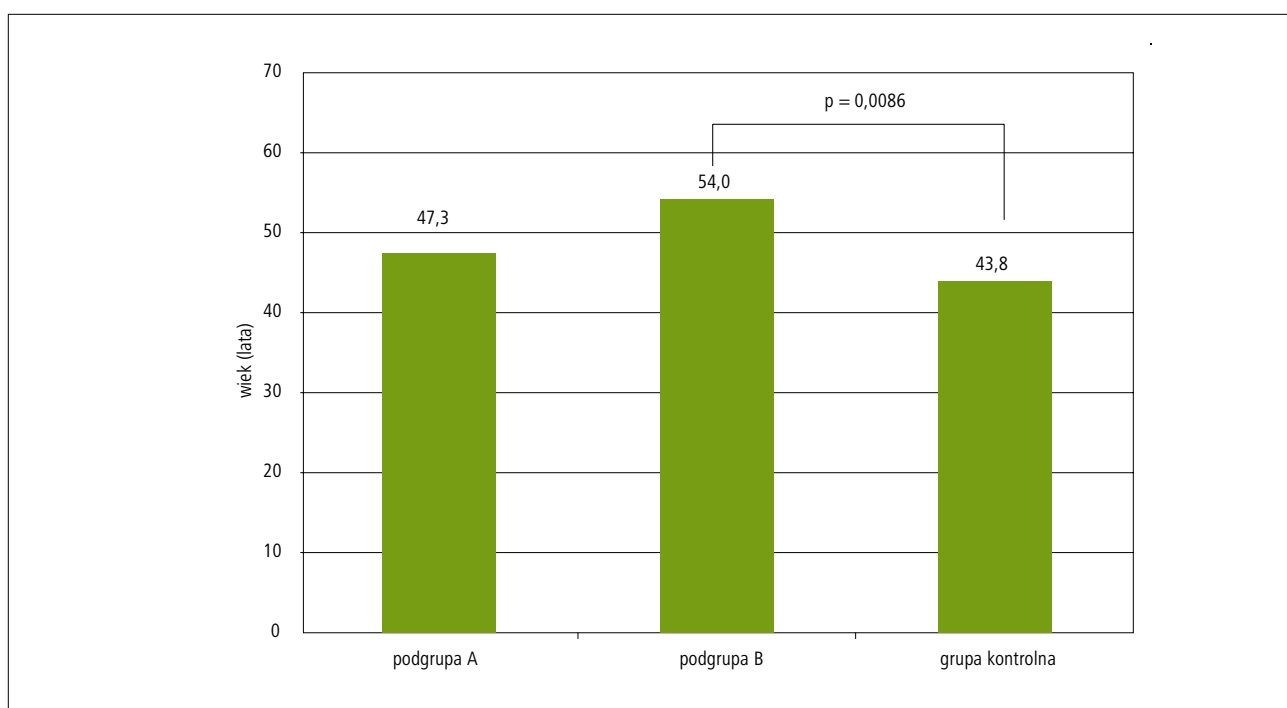
W badaniu spirometrycznym stwierdzono istotną różnicę wartości bezwzględnej i procentowej FEV_1 pomiędzy podgrupą B a grupą kontrolną oraz wskaźnika pseudo-Tiffeneau $FEV_{1/FVC}$ pomiędzy podgrupą A i podgrupą B. Wyniki badań spirometrycznych przedstawiono w tabeli 3.

Wpływ zabiegu operacyjnego na wyniki badań spirometrycznych

Zabieg operacyjny nie wpłynął w istotny sposób na zmianę parametrów spirometrycznych w badanych podgrupach, zaobserwowano natomiast istotną zmianę FEV_1 zarówno w wartości bezwzględnej, jak i w procentowej w grupie kontrolnej. Wyniki przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 1. Dane demograficzne badanych grup
Table 1. Study group demographics

	podgrupa A n/% X ±SD	podgrupa B n/% X ±SD	grupa kontrolna n/% X ±SD
mężczyźni	20 (64,5%)	21 (72,4%)	11 (68,8%)
kobiety	11 (35,5%)	8 (27,6%)	5 (31,2%)
średni wiek	47,3 ±11,9	54 ±11,2	43,8 ±13,0
średni wiek mężczyzn (lata)	41 ±9,6	54,0 ±12,4	44,0 ±10,2
średni wiek kobiet (lata)	50,7 ±11,9	53,0 ±9,4	43,4 ±19,2



Rycina 1. Wiek chorych w badanych grupach

Figure 1. Study group patient age

Tabela 2. Nadwrażliwość na alergeny w analizowanych grupach

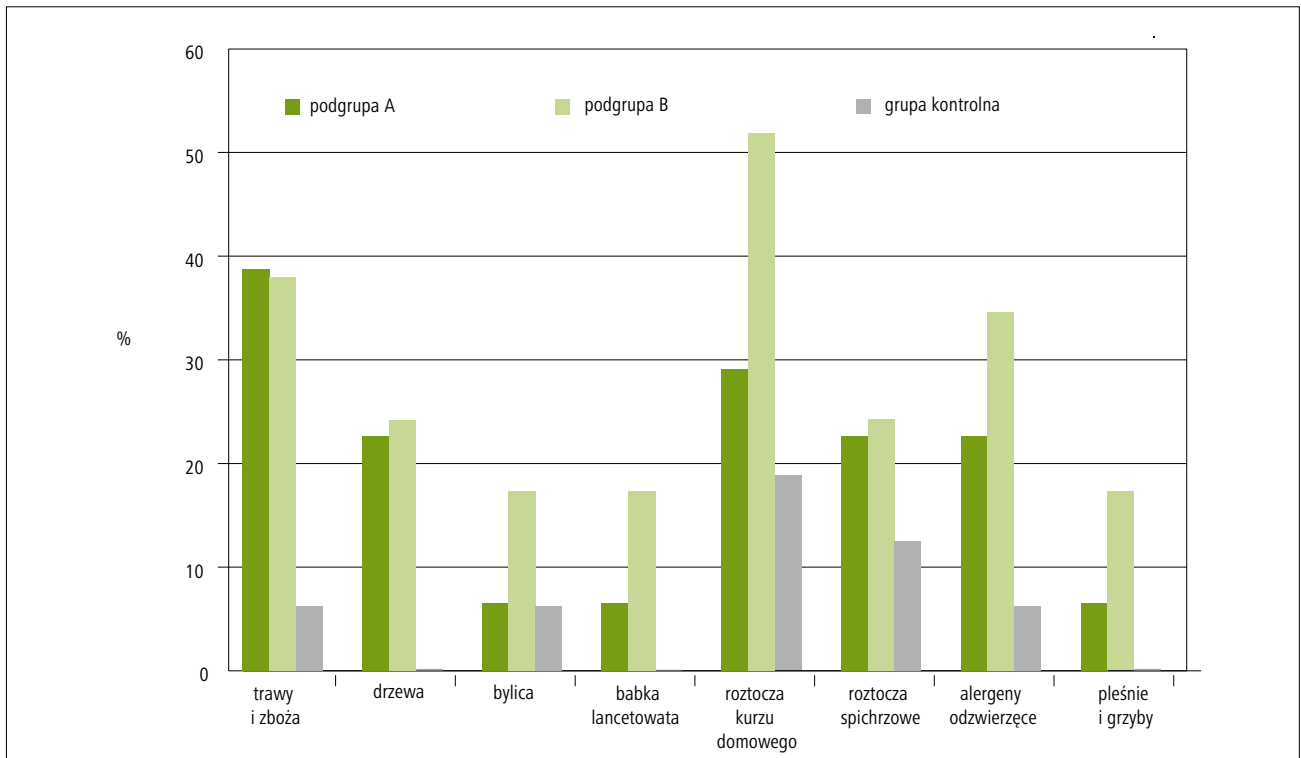
Table 2. Hypersensitivity to allergens in analyzed groups

	nadwrażliwość na alergeny			
	NIE		TAK	
	n	%	n	%
podgrupa A	11	35,5%	20	64,5%
podgrupa B	5	17,2%	24	82,8%
grupa kontrolna	10	62,5%	6	37,5%

Wpływ zabiegu na reaktywność oskrzeli

Próba prowokacyjna przed zabiegiem operacyjnym

Próbie prowokacyjną przed zabiegiem operacyjnym przeprowadzono u 26 (83,9%) chorych z podgrupy A, u 21 (72,4%) chorych z podgrupy B i u 15 (93,8%) chorych z grupy kontrolnej. W podgrupie A próba nie została przeprowadzona u 5 chorych, w podgrupie B u 8 chorych, natomiast w grupie kontrolnej badania nie przeprowadzono u jednej osoby. Dodatni wynik odnotowano u niemal połowy pacjentów z podgrupy A i podgrupy B. W grupie kontrolnej dodatni wynik próby prowokacyjnej obserwowano jedynie u 20,0% pacjentów. Wyniki zilustrowano na rycinie 3.



Rycina 2. Odsetek pacjentów w badanych grupach wykazujących nadwrażliwość na poszczególne grupy alergenów

Figure 2. Percentage of study group patients indicating hypersensitivity to selected groups of allergens

Tabela 3. Parametry spirometryczne w badanych grupach				
Table 3. Spirometry parameters in study groups				
	podgrupa A n = 31	podgrupa B n = 29	grupa kontrolna n = 15	ANOVA
	średnia ±SD	średnia ±SD	średnia ±SD	
FEV ₁ [l]	3,39 ±0,68	2,97 ^a ±0,71	3,76 ^a ±0,82	0,0031
FEV ₁ [%]	99,0 ±13,1	94,5 ^a ±16,0	109,0 ^a ±15,9	0,0116
FEV ₁ percentyl	46,3 ±27,8	39,9 ^a ±26,6	68,5 ^a ±26,5	0,0053
FVC [l]	4,52 ±1,04	4,19 ±0,99	4,89 ±1,05	0,0978
FVC [%]	108,8 ±17,3	107,5 ±14,2	117,5 ±15,0	0,1201
FVC percentyl	66,0 ±31,0	65,0 ±25,1	80,5 ±21,6	0,1659
FEV ₁ /FVC [%]	75,8 ^a ±6,6	71,5 ^a ±7,8	76,9 ±4,8	0,0171

^a p <0,05

Próba prowokacyjna po zabiegu operacyjnym

Analizowano wyniki próby prowokacyjnej po zabiegu operacyjnym u 23 osób w podgrupie A, u 18 w podgrupie B oraz u 12 grupy kontrolnej. W grupie kontrolnej nie wykazano wpływu zabiegu na zmianę reaktywności oskrzeli. W podgrupie A zabieg operacyjny spowodował zmianę reaktywności oskrzeli u 3 osób (z 12 osób

z dodatnią próbą przed zabiegiem, do 9 po leczeniu) i podobnie w podgrupie B (z 9 osób z dodatnią próbą prowokacyjną przed zabiegiem do 6 po zabiegu). Wyniki zebrano na rycinie 4.

W badanych grupach odnotowano zmiany stężenia metacholiny użytej do wywołania dodatknej próby prowokacyjnej. W podgrupie A u 3 pacjentów

Tabela 4. Wpływ zabiegu operacyjnego na parametry spirometryczne w badanych grupach
Table 4. Impact of surgical procedure on spirometry parameters in study groups

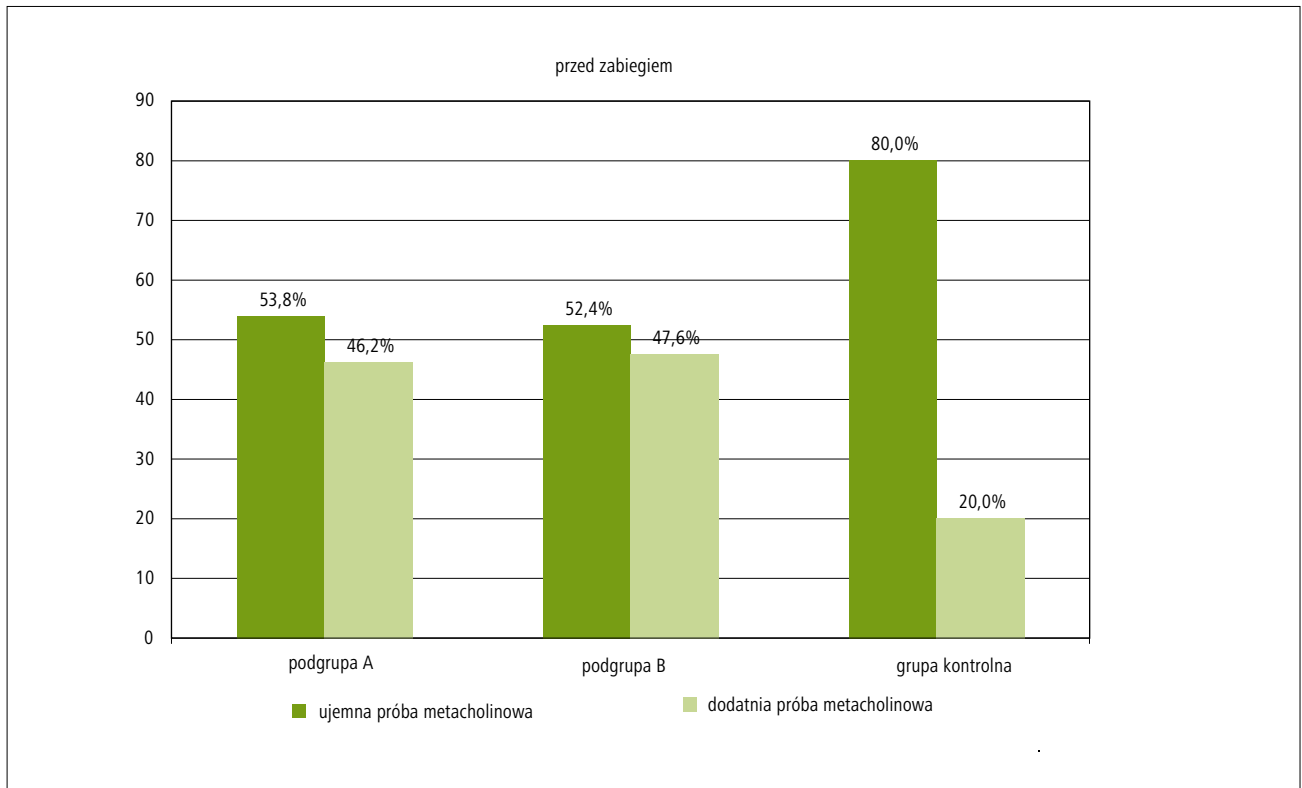
		podgrupa A n = 28	podgrupa B n = 25	grupa kontrolna n = 14
		średnia ±SD	średnia ±SD	średnia ±SD
FEV ₁ [l]	przed zabiegiem	3,42 ±0,67	2,98 ±0,68	3,86 ±0,76
	po zabiegu	3,39 ±0,62	2,96 ±0,67	3,76 ±0,79
	p	0,5303	0,5304	0,0004
FEV ₁ [%]	przed zabiegiem	99,7 ±12,9	93,1 ±13,7	111,5 ±13,0
	po zabiegu	98,9 ±11,5	92,6 ±11,6	108,3 ±12,7
	p	0,5226	0,6298	0,0003
FEV ₁ percentyl	przed zabiegiem	49,3 ±28,5	38,4 ±25,8	73,0 ±20,8
	po zabiegu	49,0 ±28,2	38,4 ±22,8	71,1 ±20,2
	p	0,8536	0,9900	0,0006
FVC [l]	przed zabiegiem	4,54 ±1,00	4,19 ±0,96	4,97 ±1,04
	po zabiegu	4,49 ±0,81	4,19 ±0,98	4,86 ±1,11
	p	0,3756	0,9265	0,0667
FVC [%]	przed zabiegiem	109,2 ±17,1	105,6 ±12,5	119,3 ±13,8
	po zabiegu	108,2 ±13,1	105,6 ±13,0	116,0 ±13,9
	p	0,4689	0,9962	0,0916
FVC percentyl	przed zabiegiem	66,4 ±30,3	62,9 ±25,5	84,0 ±17,4
	po zabiegu	66,9 ±27,5	64,3 ±26,8	81,3 ±16,3
	p	0,8295	0,5761	0,1947
FEV ₁ /FVC [%]	przed zabiegiem	76,0 ±6,5	71,8 ±8,2	77,8 ±3,3
	po zabiegu	76,1 ±7,6	71,4 ±7,2	77,8 ±4,9
	p	0,9118	0,4643	0,9413

z dodatnią próbą metacholinową wywołaną stężeniem 1 mg/ml przed zabiegiem po zabiegu stężenie to wyniosło 4 mg/ml, u 1 pacjenta istniała konieczność zwiększenia stężenia z 4 mg/ml do 8 mg/ml, a u następnego z 4 mg/ml do 16 mg/ml. U 4 pacjentów do wywołania reakcji spastycznej konieczna była dawka 16 mg/ml, a nie jak poprzednio 8 mg/ml. U jednego pacjenta z dodatnią próbą wywołaną przy stężeniu 16 mg/ml przed zabiegiem po zabiegu próba była ujemna. W analizowanej podgrupie B u 1 pacjenta z dodatnią próbą prowokacyjną wywołaną stężeniem 4 mg/ml przed zabiegiem po zabiegu stężenie wywołujące dodatnią reakcję wynosiło 8 mg/ml. U 2 pacjentów konieczne było zwiększenie z 4 mg/ml do 16 mg/ml, zaś u 2 następnych zwiększenie z 8 mg/ml do 16 mg/ml. U 2 pacjentów z dodatnią próbą prowokacyjną wywołaną przy stężeniu 16 mg/ml przed zabiegiem po zabiegu próba była ujemna. Zaobserwowano wpływ zabiegu operacyjnego na istotne zwiększenie stężenia metacholiny, powodującego dodatnią reakcję prowokacyjną tylko w podgrupie B; w podgrupie A

była ona zbliżona do istotności statystycznej. Wyniki przedstawiono na rycinie 5.

Omówienie

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa i bez nich stanowi istotny problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny. Nieleczony lub leczony niewystarczająco skutecznie może mieć nawet groźne dla zdrowia następstwa, takie jak ropień oczodołu czy rozwój zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [1]. Właściwe funkcjonowanie układu oddechowego obejmuje anatomiczne powiązania odrębnych narządów wchodzących w jego skład oraz ich wzajemnych zależności czynnościowych. Ograniczenie przepływu niewłaściwie przygotowanego powietrza, zmian toru oddychania oraz obecność przewlekłego stanu zapalnego błony śluzowej nosa i zatok przynosowych może implikować zmiany w dolnych drogach oddechowych. Unsal i wsp. [28] w badaniu opublikowanym w 2019 r. wykazali



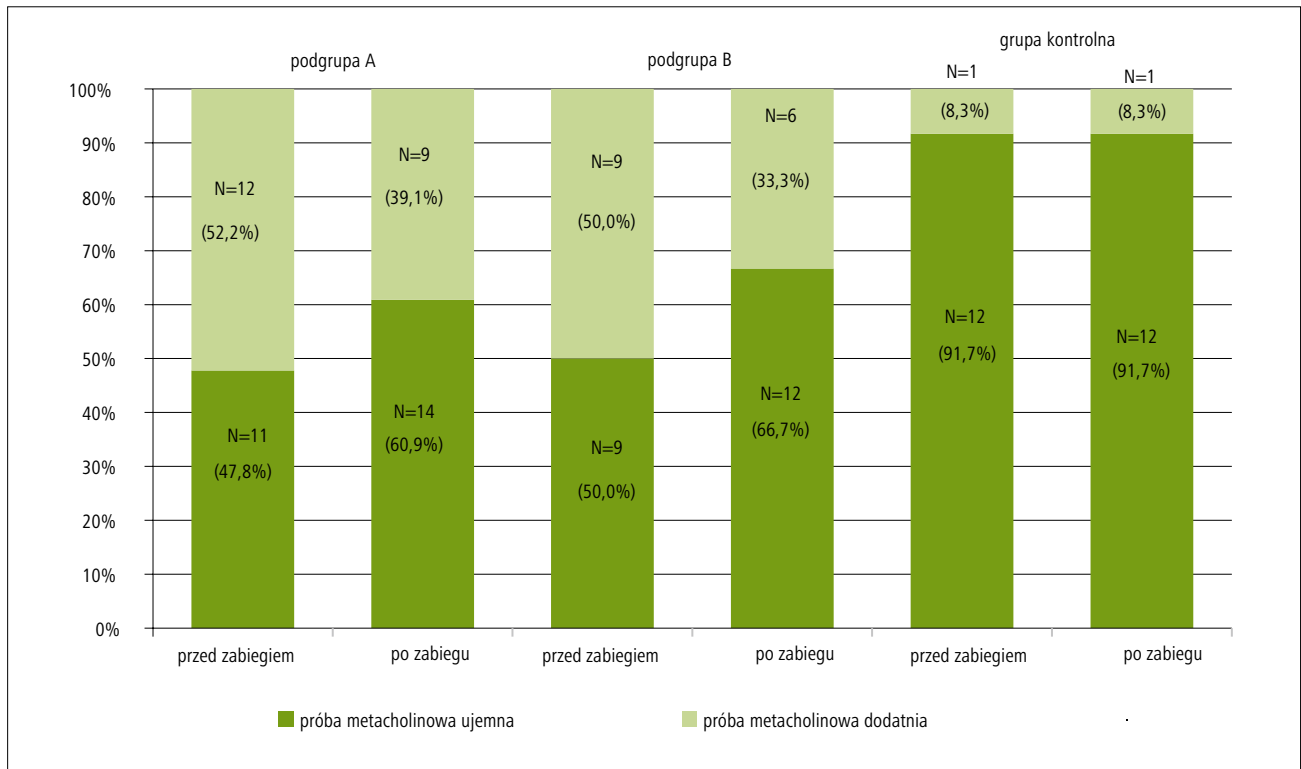
Rycina 3. Wynik próby metacholinowej przed zabiegiem operacyjnym w badanych grupach

Figure 3. Result of methacholine challenge test before surgical procedure in study groups

poprawę parametrów wentylacyjnych płuc u pacjentów poddanych leczeniu chirurgicznemu obustronnej redukcji przerosniętej małżowiny nosowej dolnej. W dostępnym piśmiennictwie niektórzy autorzy podkreślają możliwość predysponowania atopii do rozwoju przewlekłego zapalenia zatok [12], inni zaś, np. Karlsson i wsp., ją kwestionują [29]. Należy jednak podkreślić, że obrzęk błony śluzowej nosa, obejmujący zwłaszcza okolicę ujść zatok, występujący w zapaleniu błony śluzowej nosa, może upośledzać wentylację oraz oczyszczanie zatok i powodować zwiększenie ryzyka infekcji. Badania naukowe dostarczają informacji o częstszym (10–82,4%) występowaniu atopii u pacjentów z PZZP oraz PZZP z PN. Ciekawą obserwacją przeprowadzili Bruce i wsp. [30], którzy wykazali występowanie nadwrażliwości na jeden lub więcej alergenów u 82,4% chorych z przewlekłym zapaleniem zatok i z polipami poddanych zabiegowi operacyjnemu, natomiast u chorych z alergicznym nieżytem nosa nadwrażliwość stwierdzono u tylko u 72% pacjentów. Najczęstszym alergenem wywołującym nadwrażliwość było roztocze kurzu domowego [30].

Wnioski z analizy badania własnego zbliżone są do obserwacji Bruce i wsp. – nadwrażliwość alergenową wykazano u 82,8% osób z podgrupy B, u 64,5%

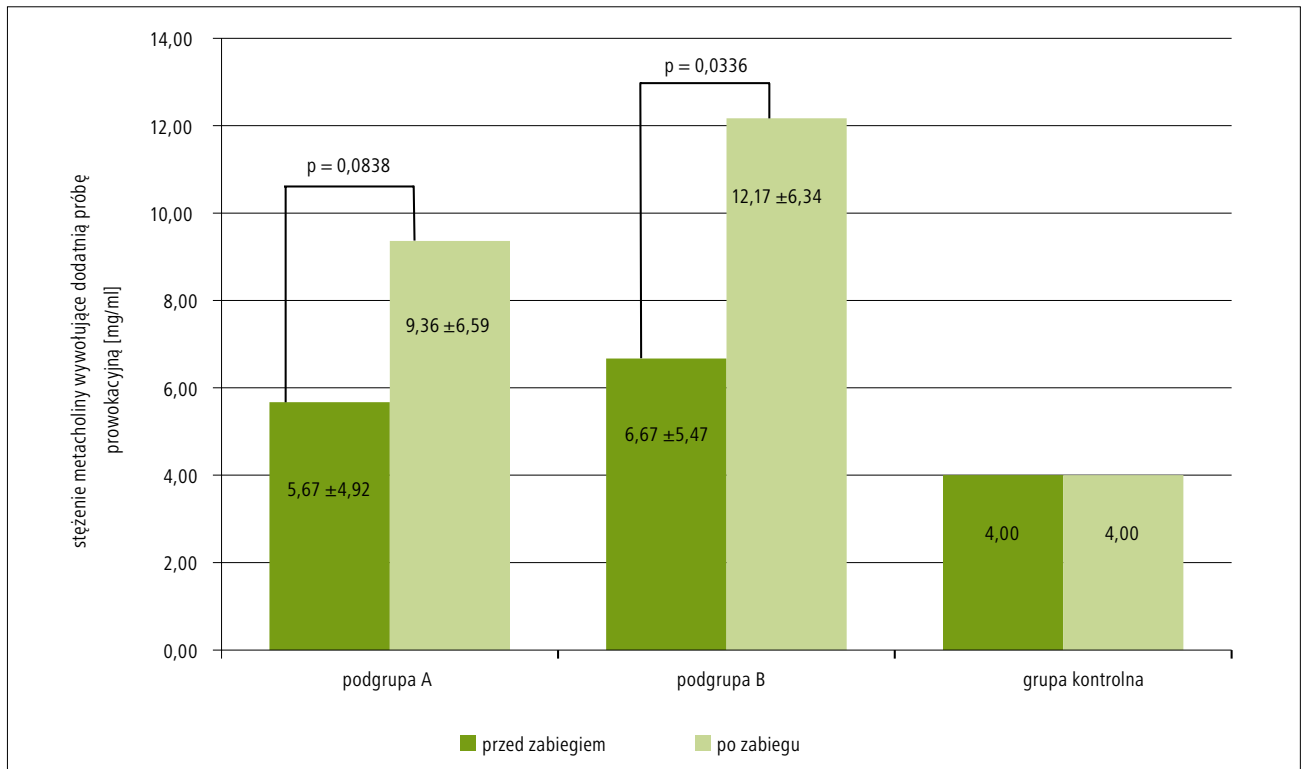
z podgrupy A oraz tylko u 37,5% z grupy kontrolnej. Należy podkreślić, że chorzy przed badaniem deklaruwali w dużym odsetku występowanie alergii – w podgrupie A było to 12 osób (38,7%), w podgrupie B 17 pacjentów (58,6%), natomiast w grupie kontrolnej 4 osoby (25%). W toku dalszego badania wykazano, że w podgrupie A najczęściej występowała nadwrażliwość na alergeny traw i zbóż (38,7%), zaś w podgrupie B i w grupie kontrolnej na alergeny roztoczy kurzu domowego (51,7% vs 18,75%) [30]. W obserwacji klinicznej zauważane jest współwystępowanie przewlekłego zapalenia zatok z chorobami dolnych dróg oddechowych. Erikson i wsp. ocenili, że częstość występowania PZZP u pacjentów z AO wynosi 8,4%, natomiast astma u pacjentów z PZZP stwierdzana była aż w 24,4% przypadkach [13]. W prezentowanej własnej analizie AO stanowiła kryterium wykluczające z udziału w badaniu. Obserwacja Kariya i wsp. dowodzi, że u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok znacznie częściej niż w populacji zdrowych stwierdza się bezobjawowe zmiany o typie łagodnej obturacji [14]. W obecnej pracy parametry FEV₁ przed zabiegiem operacyjnym różniły się istotnie zarówno w wartościach bezwzględnych, jak i procentowych między podgrupą B a grupą kontrolną. Zauważono także



Rycina 4. Zmiana reaktywności oskrzeli w badanych grupach po zabiegu
Figure 4. Bronchial responsiveness changes after surgery in study groups

istotną różnicę w wartości wskaźnika pseudo-Tiffeneau (FEV_1/FVC) pomiędzy podgrupami A i B. Wartości bezwzględne oraz procentowe różniących się paramentów były bez znaczenia klinicznego, albowiem mieściły się w granicach normy populacyjnej. Na podstawie analizy można stwierdzić, że wykonanie zabiegu operacyjnego nie wpłynęło w istotny sposób na zmianę wymienionych powyżej parametrów spirometrycznych w badanych podgrupach, a istotnie tylko w przypadku FEV_1 w grupie kontrolnej. W piśmiennictwie dostępne są informacje o korzystnym wpływie septoplastyki na czynność układu oddechowego [15]. Analiza wyników wykazała, że różnica w zakresie wartości FEV_1 wynosiła zaledwie 100 ml, była więc nieistotna klinicznie, a wartości te utrzymywały się powyżej normy – przed zabiegiem 111%, po zabiegu zaś 108%. Uzyskane wyniki badań są zbieżne z obserwacjami innych autorów, według których zabieg operacyjny nie przyczynia się do istotnej poprawy parametrów spirometrycznych [16]. Koncepcja jednolitych dróg oddechowych zakłada między innymi, że reaktywność jest ściśle związana z czynnością górnych dróg oddechowych. Występowanie nadreaktywności oskrzeli nie jest typowe dla określonej jednostki chorobowej, ale najczęściej związane jest z występowaniem AO. Obecność polipów nosa jest niezależnym czynnikiem zwiększającym

reaktywność oskrzeli [17]. W pracy własnej taką właśnie populację stanowili chorzy podgrupy B. Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, doprowadzając do zaburzeń drożności nosa oraz zaburzeń jego szeroko pojętych funkcji, może sprzyjać występowaniu nadreaktywności oskrzeli. Ponikau i wsp. donoszą o występowaniu astmy lub nadreaktywności oskrzeli u 91% pacjentów z PZZP oraz z PZZP z PN [18]. Munoz i wsp. stwierdzili w 50% przypadków współwystępowanie nadreaktywności oskrzeli u chorych z PZZP i PN [19]. Inni podają występowanie zmian w zakresie parametrów spirometrycznych oraz nadreaktywności oskrzeli u 60% pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok [17]. Podobne wyniki uzyskano w pracy własnej. Dodatni wynik próby prowokacyjnej wystąpił u ponad połowy pacjentów z podgrupy A (53,8%) i podgrupy B (52,4%), natomiast w grupie kontrolnej dodatni wynik próby obserwowano zaledwie u 20% badanych. Badania kliniczne podkreślają związek zapalenia o typie Th2-zależnym z udziałem granulocytów kwasochłonnych z występowaniem nadreaktywności oskrzeli [20,31]. Istotą obu schorzeń jest obecność przewlekłego procesu zapalnego, ale mechanizm patofizjologiczny jest odmienny. Podczas gdy w PZZP wskutek aktywacji odpowiedzi komórkowej z udziałem limfocytów Th0 i Th1 oraz syntetyzowanych cytokin



Rycina 5. Wpływ zabiegu na stężenie metacholiny wywołujące dodatnią próbę prowokacyjną w badanych grupach

Figure 5. Surgery impact on concentration of methacholine causing positive challenge test in study groups

IL-4, IL-6 i INF-gamma (interferon-gamma), a także mediatorów i czynników wzrostu, zwłaszcza transformującego czynnika wzrostu TGF- β 1 (*transforming growth factor* β 1), dochodzi do podtrzymywania przewlekłego stanu zapalnego i przebudowy błony śluzowej [4], to w PZZP z PN wskutek uszkodzenia nabłonka przez florę bakteryjną, grzybiczą, substancje toksyczne i alergeny występuje aktywacja limfocytów Th2 i synteza cytokin IL-5, IL-4 oraz IL-13 promujących rozwój zapalenia Th2-zależnego z dużym udziałem granulocytów kwasochłonnych [20,31].

Obserwuje się występowanie częstszej nadreaktywności oskrzeli u chorych z obecnością polipów nosa, co spowodowane jest rodzajem występującego zapalenia, głównie z udziałem granulocytów kwasochłonnych stwierdzanych w błonie śluzowej nosa [21]. Lamblin i wsp. [22] zauważyli, że pacjenci z polipami nosa bez nadreaktywności oskrzeli nie prezentują eozynofilowego zapalenia oskrzeli w porównaniu z pacjentami z obecnością astmy lub nadreaktywności oskrzeli. Odmienną obserwację poczynili Togias i wsp., którzy stwierdzili zmiany zapalne w błonie śluzowej oskrzeli u pacjentów z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa bez astmy w wywiadzie oraz bez nadreaktywności oskrzeli [23]. W pracy własnej w okresie 4 miesięcy

po zabiegu operacyjnym nie wykazano zmiany reaktywności w grupie kontrolnej, natomiast w grupach badanych odnotowano zmianę reaktywności w próbie metacholinowej w podgrupie A z dodatniej na ujemną u 3 pacjentów oraz w grupie B – także u 3 osób. Zaobserwowano również istotny wpływ zabiegu na konieczność zwiększenia stężenia metacholiny do wywołania dodatniej reakcji w podgrupie B i zbliżony do istotności statystycznej w podgrupie A. Bonfils i wsp. obserwowali także zmianę reaktywności oskrzeli po zabiegu polipektomii [24]. Wydaje się, że wynika to z poprawy drożności nosa po zabiegu operacyjnym i zmniejszonej reaktywności oskrzeli na docierające do dolnych dróg oddechowych bardziej nawilżone i oczyszczone powietrze. Na podstawie danych z piśmiennictwa i krótkiego, bo czteromiesięcznego okresu obserwacji własnej, wydaje się, że zabieg operacyjny nie wpływa na ustąpienie lub zmniejszenie toczącego się procesu zapalnego w drogach oddechowych.

Wniosek

Zabieg czynnościowej endoskopowej chirurgii jako leczenie uzupełniające przewlekłego zapalenia zatok

z polipami i bez nich nie wpływa w znaczący sposób na poprawę funkcji płuc badaną spirometrycznie, przyczynia się natomiast do zmniejszenia reaktywności oskrzeli zwłaszcza u pacjentów z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok z obecnością polipów.

Podziękowania

Podziękowanie dla piel. specj. Wiolety Melibrudy oraz mgr piel. specj. Bernadetty Flitta-Kowalskiej za zaangażowanie i pomoc w wykonywaniu badań czynnościowych.

Piśmiennictwo

- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl*, 2012; 23: 3 p preceding table of contents, 1–298
- Spector S, Wallace D, Nicklas R, et al. Comments on Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines. *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 127 (6): 1641–1642; author reply 1643–1645
- Marseglia GL, Merli P, Caimmi D, et al. Nasal disease and asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011; 24 (4 Suppl): 7–12
- Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA, et al. Subclinical lower airways correlates of chronic allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*, 2017; 47 (8): 988–997
- Bachert C, Zhang N. Chronic rhinosinusitis and asthma: novel understanding of the role of IgE 'above atopy'. *J Intern Med*, 2012; 272 (2): 133–143
- Bachert C, Zhang N, van Zele T, Gevaert P. Chronic rhinosinusitis: from one disease to different phenotypes. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012; 23 (Suppl 22): 2–4
- Sahin-Yilmaz A, Naclerio RM. Anatomy and physiology of the upper airway. *Proc Am Thorac Soc*, 2011; 8 (1): 31–39
- Gohar MS, Niazi SA, Niazi SB. Functional Endoscopic Sinus Surgery as a primary modality of treatment for primary and recurrent nasal polyposis. *Pak J Med Sci*, 2017; 33 (2): 380–382
- Darling P, Petersen CG. Results of functional endoscopic sinus surgery. *Ugeskr Laeger*, 2006; 168 (10): 1034–1037
- Gardner RM, Hankinson JL. Standardization of spirometry – 1987 ATS update (American Thoracic Society). *J Occup Med*, 1988; 30 (3): 272–273
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*, 2005; 26 (2): 319–338
- Krause HF. Allergy and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003; 128 (1): 14–16
- Eriksson J, Bjerg A, Lötvald L, et al. Rhinitis phenotypes correlate with different symptom presentation and risk factor patterns of asthma. *Respir Med*, 2011; 105 (11): 1611–1621
- Kariya S, Okano M, Oto T, et al. Pulmonary function in patients with chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis. *J Laryngol Otol*, 2014; 128 (3): 255–262
- Bulcunn E, Kazkayasi M, Ekici MA, et al. Effects of septoplasty on pulmonary function tests in patients with nasal septal deviation. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010; 39 (2): 196–202
- Karuthedath S, Singh S, and Chadha S. Impact of functional endoscopic sinus surgery on the pulmonary function of patients with chronic rhinosinusitis: a prospective study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014; 66 (4): 441–448
- Riccioni G, Bucciarelli T, Di Ilio C, et al. Is nasal polyposis a determinant of bronchial hyperresponsiveness and altered quality of life in asthmatic subjects? A case-control study. *Ann Clin Lab Sci*, 2006; 36 (2): 170–173
- Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 112 (5): 877–882
- Munoz X, Sanchez-Vidaurre S, Roca O, et al. Bronchial inflammation and hyperresponsiveness in well controlled asthma. *Clin Exp Allergy*, 2012; 42 (9): 1321–1328
- Akdis CA, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 2013; 131 (6): 1479–1490
- Canbaz P, Uskudar-Teke H, AKsu K, et al. Nasal eosinophilia can predict bronchial hyperresponsiveness in persistent rhinitis: evidence for united airways disease concept. *Am J Rhinol Allergy*, 2011; 25 (2): 120–124
- Lamblin C, Tillie-Leblond I, Darras J, et al. Sequential evaluation of pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness in patients with nasal polyposis: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997; 155 (1): 99–103
- Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111 (6): 1171–1183; quiz 1184
- Bonfils P, Avan P. Evaluation of the surgical treatment of nasal polyposis. II: Influence of a non-specific bronchial hyperresponsiveness. *Acta Otolaryngol*, 2007; 127 (8): 847–854
- Kruszewski J, Kowalski M. *Standardy w Alergologii cz. I. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 20–45*
- Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (dawniej Polskie Towarzystwo Ftyzjopneumonologiczne) dotyczące wykonywania badań spirometrycznych. *Pneumonol Alergol Pol*, 2006; 74 (sup.1): 1–44
- ATS: Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing – 1999. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161: 309–329
- Unsal O, Ozkahraman M, Ozkarafakili MA, et al. Does the reduction of inferior turbinate affect lower airway functions. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2019; 85 (1): 43–49
- Karlsson G, Holmberg K. Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? *Acta Otolaryngol Suppl*, 1994; 515: 26–28
- Bruce K, Zirkle W, Chandra RK, et al. Atopic profile of patients failing medical therapy for chronic rhinosinusitis. www.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/air.20025
- Czecior E. Przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych. In: Niemczyk K, Jurkiewicz D, Składzień J, Stankiewicz Cz, Szyfter W, eds. *Otolaryngologia kliniczna. Tom 2. Medipage, Warszawa 2015*