

# Zmiany w obrębie nosa i zatok przynosowych u chorych na mukowiscydozę

## Nasal and paranasal sinus pathology in patients with cystic fibrosis

DOROTA KAPISZEWSKA-DZEDZEJ, ANTONI KRZESKI

Katedra i Klinika Otolaryngologii AM w Warszawie, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Mukowiscydoza (*cystic fibrosis* –CF) jest najczęściej występującą, wrodzoną, genetycznie uwarunkowaną chorobą ludzi rasy białej. W ostatnich latach obserwuje się wzrost liczby chorych z CF, zgłaszających się do lekarzy z powodu dolegliwości typowych dla przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. Wynika to ze wzrostu długości życia chorych z CF.

Celem przedstawionej pracy było zbadanie częstości występowania i stopnia zaawansowania zmian chorobowych w jamach nosa i zatokach przynosowych oraz ustalenie wartości badań diagnostycznych dla oceny patologii rynologicznych u chorych na mukowiscydozę. Badaniami objęto grupę 30 chorych z rozpoznaną CF. Grupę kontrolną stanowili chorzy z przewlekłymi zmianami zapalnymi w zatokach przynosowych bez mukowiscydozy. Wśród przeprowadzonych badań na uwagę zasługują wyniki tomografii komputerowej zatok przynosowych. W badaniach tych u chorych z CF stwierdzono bardzo duże, w porównaniu do grupy kontrolnej, zaawansowanie zmian zapalnych.

*Alergia Astma Immunologia, 2000, 5(4), 253-262*

**Słowa kluczowe:** mukowiscydoza, błona śluzowa nosa, cytologia, bakteriologia, olfaktometria, tomografia komputerowa zatok, audiometria, rymetria akustyczna

Cystic fibrosis (CF) is the most common genetic lethal disorder of white population. Chronic rhinosinusitis with extensive nasal polyposis is one of the CF manifestations. It is caused by an obstruction of the ostio-meatal complex, which leads to disturbances of ventilation and drainage of the paranasal sinuses. This is the result of longer life time of CF patients.

The aim of the study was to define some characteristic changes revealed by the CT examination of paranasal sinuses and further evaluation of examinations in rhinological pathology and diagnosis in patients with cystic fibrosis (CF). The group of 30 CF patients was studied. The control group consisted of 30 patients with chronic rhinosinusitis (CRS). Computed topography (CT) scans were obtained from both groups of patients. CT findings revealed more advanced pathological changes in CF than CRS group. The enhanced inflammatory process observed in CT scans of CF patients resulted in the impairment of frontal and maxillary sinus development, destruction of bone structures in medial projection of the lateral nasal wall.

*Alergia Astma Immunologia, 2000, 5(4), 253-262*

**Key words:** cystic fibrosis, nasal mucosa, cytology, bacteriology, olfactometry, CT, audiometry, acoustic rhinometry

Zwłóknienie torbielowate (mukowiscydoza z ang. *cystic fibrosis* - CF) jest wrodzoną, wieloukładową chorobą dzieci i dorosłych, charakteryzującą się przewlekłymi zmianami obturacyjnymi i infekcjami dróg oddechowych oraz zaburzeniami procesów trawienia [1,2]. Dysfunkcja gruczołów wydzielania zewnętrznego jest dominującym mechanizmem patogenetycznym, odpowiedzialnym za bogatą symptomatologię kliniczną choroby. Mukowiscydoza klinicznie najczęściej objawia się triadą objawów. Są to:

- postępująca obturacja oskrzeli i nawracające zakażenia dróg oddechowych prowadzące do przewlekłej choroby płuc;
- niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki, która powoduje zespół niedożywienia;
- wysoka koncentracja elektrolitów w pocie, zwłaszcza jonów Na<sup>+</sup> i Cl<sup>-</sup> [1,2].

Mukowiscydoza należy do najczęstszych, wrodzonych, genetycznie uwarunkowanych, letalnych chorób ludzi rasy

białej. Średnia częstość występowania tej choroby na świecie szacowana jest na około 1 : 2 500 urodzeń, w Europie 1 : 2 300 urodzeń, podobnie w Polsce [1,2,3]. Jest ona chorobą dziedziczną w sposób autosomalny, recesywny. U nosicieli nie stwierdza się objawów klinicznych [4].

Położenie genu odpowiedzialnego za wystąpienie choroby ustalono w 1985 roku, a jego identyfikacji dokonano w 1989 roku [1,2]. Gen ten, mieszczący się na długim ramieniu 7 chromosomu koduje białko CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulator*), pełniące funkcję kanału chlorkowego. Mutacja tego genu powoduje upośledzenie funkcjonowania CFTR. Obecnie znamy około 800 mutacji tego genu, z czego w praktyce klinicznej oznaczamy rutynowo jedynie 10, najczęściej występujących genotypów [3,4]. W 70% przypadków występuje w nich mutacja  $\Delta F508$  (delta F508) [3,4].

Według obecnie panujących poglądów, istotą choroby jest upośledzenie transportu jonów przez błonę komórek

nabłonkowych. Nieprawidłowe działanie kanału chlorkowego, w połączeniu ze zwiększonym wchłanianiem jonów sodowych powoduje zmianę składu śluzu. Dochodzi do odwodnienia warstwy żółtej śluzu, w wyniku czego staje się on gęsty i dochodzi do upośledzenia transportu śluzowo-rzęskowego [5,6].

Zmiany morfologiczne w mukowiscydozie, będące wynikiem zaburzeń transportu śluzowo-rzęskowego charakteryzują się dużą różnorodnością i występują przede wszystkim w obrębie narządów zawierających gruczoły zewnątrzwydzielnicze. Charakter tych zmian i ich nasilenie zależy od rodzaju mutacji, wieku chorego oraz intensywności i częstości nawracających zakażeń układu oddechowego [1,4,7]. Nieprawidłowy, gęsty śluz, gromadzący się w drobnych oskrzelikach płucnych doprowadza do zmniejszenia drożności dróg oddechowych z wytworzeniem zmian rozedmowo-niedodmowych. W wyniku zakażenia zalegającej wydzieliny dochodzi do zapalenia oskrzelików, rozwinięcia się przewlekłego, ropnego procesu zapalnego i zwłóknienia tkanki płucnej. W bardziej zaawansowanych przypadkach prowadzi to do wytworzenia nadciśnienia płucnego i serca płucnego [1,2].

Podobny patomechanizm powstawania przewlekłych zmian zapalnych występuje w górnych drogach oddechowych. Tutaj, na skutek zalegania nieprawidłowego, nadmiernie gęstego śluzu w rejonie kompleksu ujściowo-przewodowego, dochodzi do zaburzenia drenażu zatok przynosowych. Zaburzenia transportu śluzowo-rzęskowego w tym rejonie powodują rozwinięcie się zmian zapalnych w zatokach [8,9].

Konsekwencją przewlekłego procesu zapalnego błony śluzowej nosa i zatok przynosowych jest zaburzenie fizjologicznego toru oddychania. Fakt ten potęguje tzw. deficyt tlenowy, istniejący już na skutek przewlekłych zmian obturacyjnych w dolnych drogach oddechowych [10]. Spływająca, zapalna wydzielina z zatok przynosowych jest źródłem nawracających infekcji oskrzelowo-płucnych. Świadczy o tym flora bakteryjna, taka sama w wydzielinie zapalnej z zatok przynosowych i drzewa oskrzelowego. Najczęściej stwierdzanymi drobnoustrojami są: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* i *cepacia* [11,12].

Rozpoznanie mukowiscydozy opiera się na stwierdzeniu [1]:

- pozytywnego testu potowego dokumentującego zwiększoną zawartość jonów  $\text{Na}^+$  i  $\text{Cl}^-$ ;
- zmian w układzie oddechowym stwierdzonych badaniem fizykalnym i potwierdzonych badaniem radiologicznym;
- występowaniem objawów dyspeptycznych, uwarunkowanych niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki;
- obecnością mutacji w obrębie genu CFTR;
- wywiadu rodzinnego obciążonego występowaniem mukowiscydozy u krewnych chorego dziecka.

Warunkiem rozpoznania mukowiscydozy jest stwierdzenie co najmniej trzech z wymienionych objawów, przy czym wysoka koncentracja elektrolitów w pocie ( $> 50$  mmol/l u osób przed 20 r.ż. i  $> 60$  mmol/l u osób po 20 r.ż.) oraz identyfikacja mutacji w genie CFTR na obu chromosomach homologicznych są podstawowymi kryteriami rozpoznania choroby.

W Polsce pod koniec 1999 roku zarejestrowanych było około 1000 chorych z rozpoznaną mukowiscydozą (CF) [3]. Ocenia się, że chorych na CF w Polsce jest co najmniej dwa razy więcej. Niedoścadowanie wynika ze zbyt pobieranej wiedzy wielu lekarzy o tej chorobie. Coraz częściej bowiem spotykamy się z postaciami CF o nietypowym, łagodnym przebiegu, wywołanymi nieznanymi odmianami mutacji genu CFTR [4]. Chorzy ci przez wiele lat leczeni są z powodu różnych, przewlekłych chorób dróg oddechowych podczas, gdy wiemy, że długość życia i efekty leczenia tej choroby zależą od wczesnego rozpoznania i wczesnego wdrożenia właściwego leczenia.

Postęp w dziedzinie diagnostyki i leczenia CF spowodował, że o ile w latach 30. średnia długość życia chorych z CF nie przekraczała 1 roku, to obecnie wynosi 30 lat i przewiduje się jej dalszy wzrost [3,13]. Coraz częściej spotykamy się zatem z dorosłymi chorymi na CF. CF przestaje więc być domeną pediatrów. Pojawia się populacja osób dorosłych, przewlekle chorych, z pogłębiającą się dysfunkcją wielu narządów, z problemami zarówno natury medycznej, jak i psychosocjalnej. Sytuacja ta stwarza konieczność prowadzenia wielospecjalistycznego leczenia, w tym także laryngologicznego oraz wypracowania najskuteczniejszych metod diagnostyki i terapii.

Celem pracy była ocena częstości występowania i stopnia zaawansowania zmian chorobowych w jamach nosa i zatokach przynosowych u chorych na mukowiscydozę, w szczególności zaś ustalenie:

- jakie dolegliwości są charakterystyczne dla przewlekłego zapalenia zatok przynosowych u chorych z mukowiscydozą i od czego są one uwarunkowane?
- jakie są typowe zmiany w badaniach dodatkowych wykonywanych w diagnostyce przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (*chronic rhinosinusitis* - CRS) u chorych z CF?
- jak powinna być prowadzona diagnostyka laryngologiczna u chorych z CF?
- jakie powinno być leczenie przewlekłego zapalenia zatok u chorych z CF?

## PACJENCI I METODY

### Pacjenci

Materiał niniejszej pracy stanowi analizę kliniczną i statystyczną badań laryngologicznych wykonanych u 30 osób chorych na mukowiscydozę, konsultowanych w latach 1996-1998 w Poradni Laryngologicznej przy Klinice Otolaryngologii AM w Warszawie. Wszyscy chorzy kierowani na konsultację posiadali pełną dokumentację doty-

czącą diagnostyki i przebiegu CF z Instytutu Matki i Dziecka lub Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. Wiek chorych wahał się od 6 do 26 lat. W analizowanej grupie było 16 osób płci żeńskiej i 14 osób płci męskiej. Najliczniejszą grupę stanowili chorzy w wieku od 13 do 20 lat. Średnia wieku wynosiła 15,5 lat.

Grupa kontrolna liczyła 30 osób (15 osób płci żeńskiej i 15 osób płci męskiej) w wieku 6-26 lat. Średnia wieku wynosiła 16 lat. Do grupy kontrolnej wybrano osoby z potwierdzonym klinicznie i radiologicznie przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych.

## Metodyka

Przeprowadzona diagnostyka laryngologiczna obejmowała badanie podmiotowe i przedmiotowe.

W wywiadzie zbierano informacje dotyczące wieku rozpoznania mukowiscydozy, rodzaju stwierdzonej mutacji genu CFTR, dotychczasowego przebiegu choroby, a także wieku wystąpienia i czasu trwania dolegliwości charakterystycznych dla przewlekłego zapalenia zatok przynosowych.

Badanie przedmiotowe obejmowało ocenę laryngologiczną, badanie endoskopowe jam nosa, tomografię komputerową (TK) zatok przynosowych, badanie progu odczuwania zapachów (POZ) - metodą podmuchową, badanie klirensu śluzowo-rzęskowego (test sacharynowy), badanie alergologiczne (testy skórne, IgE całkowite, IgE swoiste), badanie bakteriologiczne wydzielin z zatok przynosowych, badanie cytologiczne błony śluzowej nosa, badania audiometryczne (audiometria tonalna, impedancja, otoemisja) oraz rymetrię akustyczną.

Ocenę zaawansowania zmian zapalnych w zatokach przynosowych przeprowadzono w oparciu o klasyfikację Kennedy'ego [29]:

- I stopień - odmienności anatomiczne, zapalenie dotyczące jednej strony, zapalenie obustronne ograniczone do sitowia,
- II stopień - obustronne zapalenie sitowia i jednej zależnej zatoki,
- III stopień - obustronne zapalenie sitowia i dwóch lub więcej zależnych zatok po każdej stronie,
- IV stopień - rozległe polipy nosa i zatok przynosowych.

Wyniki opracowano statystycznie, posługując się testem chi kwadrat, zastosowanym do badania zgodności estymowanych struktur (zależność wyrażano za pomocą wartości statystyki  $\chi^2$  i poziomu istotności p).

## WYNIKI

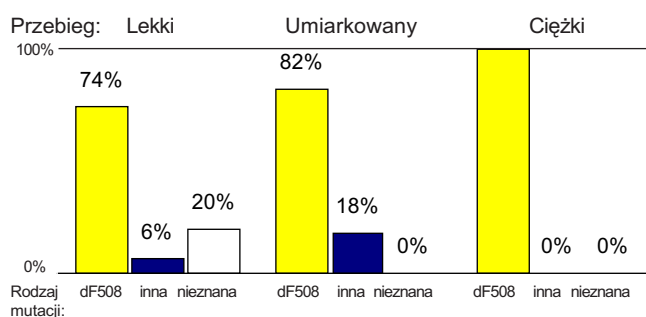
### Badanie podmiotowe

Na podstawie wywiadu stwierdzono, że dolegliwości charakterystyczne dla przewlekłego zapalenia zatok przy-

nosowych u chorych z CF występują zazwyczaj (73,3% pacjentów) po ukończeniu 11 roku życia, natomiast w grupie kontrolnej równie często w każdym wieku.

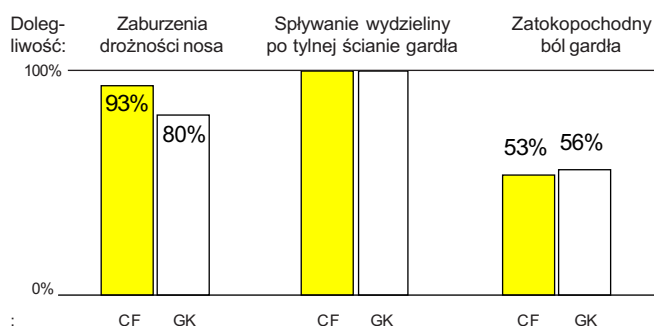
Ustalono, że u blisko połowy chorych (43,3%) - CF rozpoznano w pierwszym roku życia, u większości pozostałych osób najczęściej między 2 a 20 rokiem życia – 50%. Jedynie u dwóch pacjentów (6,7%) CF rozpoznano po 21 roku życia. U większości chorych z CF (ok. 90%) stwierdzono lekki lub umiarkowany przebieg choroby. W grupie chorych z CF najczęściej (około 80% przypadków) występował genotyp z mutacją dF508 (dF508/dF508 i dF508/inna), w tym głównie (60% ogółu chorych) były to heterozygotyczne odmiany mutacji dF508 z inną mutacją.

Przebieg lekki CF stwierdzono głównie (56,25%) u osób, u których CF rozpoznano po 11 roku życia, a umiarkowany i ciężki tylko u chorych, u których CF rozpoznano przed ukończeniem 11 roku życia. Różnice te są znamienne statystycznie ( $\chi^2 = 23,65471$ ,  $p = 0,00061$ ). W ciężkim przebiegu CF występowały tylko odmiany mutacji dF508 (ryc. 1).



Ryc. 1. Zależność pomiędzy przebiegiem mukowiscydozy (CF) a rodzajem mutacji genu CFTR

U wszystkich chorych, zarówno w grupie z CF, jak i w grupie kontrolnej, stwierdzono występowanie dolegliwości typowych dla przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, w tym – zaburzenia drożności nosa, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, ból głowy pochodzenia zatokowego (ryc.2).



Ryc. 2. Dolegliwości ze strony zatok przynosowych zgłaszane przez chorych z mukowiscydozą (CF) i w grupie kontrolnej (GK)

### Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym u ponad 16,67% chorych z CF stwierdzono występowanie poszerzonej nasady nosa. W grupie kontrolnej nie stwierdzono tej zmiany (zależność statystycznie znamienne  $\chi^2 = 7,386645$ ,  $p = 0,00657$ ).

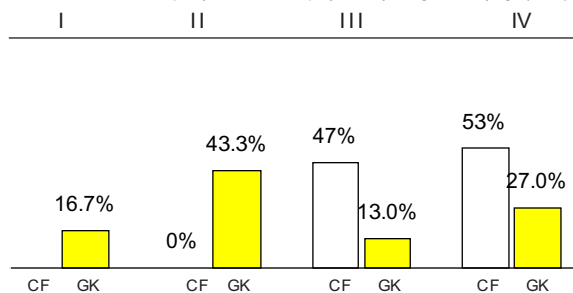
W grupie chorych z CF w porównaniu z chorymi z grupy kontrolnej, w rynoskopii przedniej części występowały polipy w jamach nosa ( $\chi^2 = 5,654376$ ,  $p = 0,01742$ ). W badaniu endoskopowym jam nosa polipy były lepiej widoczne niż w rynoskopii przedniej, zarówno w grupie chorych z CF, jak i w grupie kontrolnej.

W wyniku przeprowadzonych badań wykazano przydatność badania endoskopowego jam nosa w uwidocznieniu zmian polipowatych, zlokalizowanych w przewodzie nosowym środkowym (wartość statystyki dla grupy z CF  $\chi^2 = 34,00298$ ,  $p = 0,0000$ , a dla grupy kontrolnej  $\chi^2 = 34,79491$ ,  $p = 0,0000$ ).

### Badanie tomografii komputerowej

W grupie chorych z CF zaawansowanie zmian zapalnych w zatokach przynosowych było znacząco większe niż w grupie kontrolnej. W grupie z CF, w przeciwieństwie do grupy kontrolnej, nie występował w ogóle I i II stopień zaawansowania zmian zapalnych w TK (wartość statystyki  $\chi^2 = 33,55556$ ,  $p = 0,0000$ ) (ryc.3).

Stopnie zaawansowania zmian zapalnych w zatokach przynosowych wg Kennedy'ego (1992)



Ryc. 3. Zaawansowanie zmian zapalnych w obrazach TK zatok przynosowych w grupie z mukowiscydozą (CF) i kontrolnej (GK)

W przypadku, gdy dolegliwości typowe dla CRS występowały dłużej niż trzy lata, stopień zaawansowania zmian zapalnych był zawsze bardzo duży – występował tylko IV stopień (wartość statystyki  $\chi^2 = 16,59234$ ,  $p = 0,00086$ ). W grupie kontrolnej IV stopień zaawansowania zmian zapalnych zatok przynosowych stwierdzono tylko u 8 pacjentów. Dolegliwości typowe dla CRS występowały u nich ponad 5 lat.

W badaniach TK zatok przynosowych w grupie chorych z CF i w grupie kontrolnej oceniano również rozwój zatok przynosowych.

Zaburzenia rozwoju zatok czołowych stwierdzono u 43% chorych z CF. W grupie kontrolnej cecha ta występowała sporadycznie (3,3% przypadków). Różnice między

grupami były statystycznie znamienne (wartość statystyki  $\chi^2 = 16,8344$ ,  $p = 0,00022$ ).

Destrukcje kostne w obrębie bocznej ściany jamy nosa stwierdzono u 73,3% chorych z CF i tylko u 10% z grupy kontrolnej (wartość statystyki  $\chi^2 = 27,20330$ ,  $p = 0,000$ ).

O podobnej zależności można mówić w przypadku występowania w grupie z CF tzw. przysrodkowego przemieszczenia bocznej ściany jamy nosa w badaniu TK zatok przynosowych. Cechę tę stwierdzono u 90% osób z CF i tylko u 10% w grupie kontrolnej. Ryciny 4,5,6 przedstawiają zmiany chorobowe w obrazach TK zatok przynosowych typowe dla CF.

### Transport śluzowo-rzęskowy

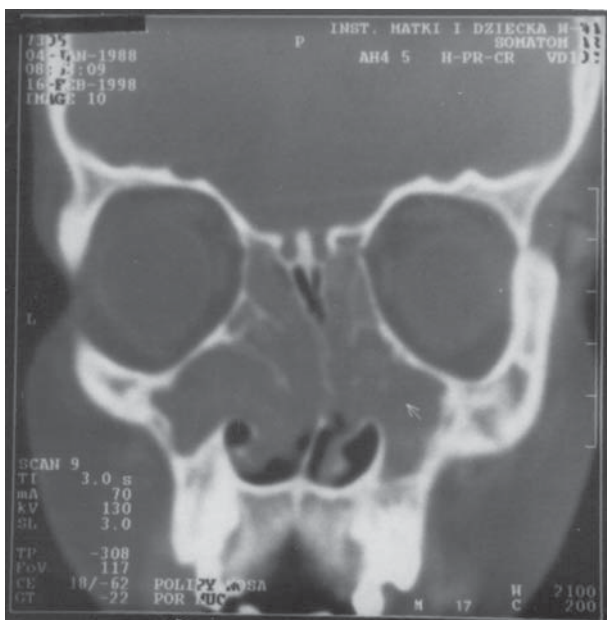
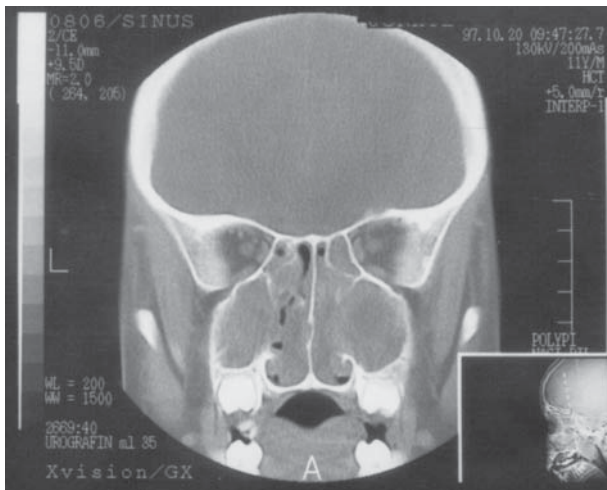
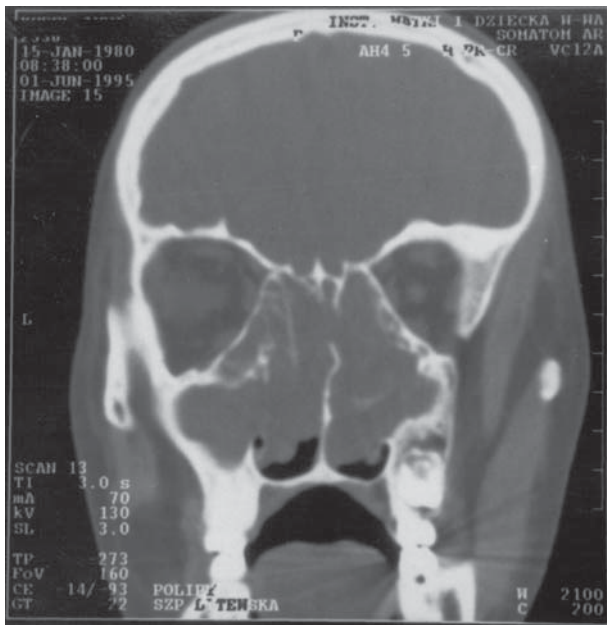
W badaniu transportu śluzowo-rzęskowego, tylko w grupie chorych z CF występowały odchylenia od normy w teście sacharynowym, w tym u 17 chorych (56,67%) był on wydłużony, a u 1 osoby (3,33%) wyraźnie patologiczny. Różnice te są znamienne statystycznie ( $\chi^2 = 32,92302$ ,  $p = 0,0000$ ) w odniesieniu do grupy kontrolnej. Zaobserwowano również znamienne statystycznie zależność między wydłużonym wynikiem testu sacharynowego, a występowaniem zaawansowanych zmian zapalnych w zatokach przynosowych w grupie chorych z CF z IV stopniem zaawansowania zmian wg Kennedy'ego [29], (wartość statystyki  $\chi^2 = 18,72736$ ,  $p = 0,00009$ ).

### Badanie bakteriologiczne

W badaniach bakteriologicznych wydzielin z zatok przynosowych w grupie chorych z CF występował głównie *Staphylococcus aureus* (53,33%), natomiast w grupie kontrolnej głównie *Haemophilus influenzae* (46,67%); ponadto tylko w grupie z CF stwierdzono występowanie szczepów *Pseudomonas aeruginosa* (23,3%). Wyniki te wykazują znamienne statystycznie ( $\chi^2 = 28,62313$ ,  $p = 0,00003$ ). Nie stwierdzono zależności występowania poszczególnych szczepów bakterii w określonych grupach wiekowych z CF i w grupie kontrolnej (dla grupy z CF -  $\chi^2 = 12,84077$ ,  $p = 0,23277$ , dla grupy kontrolnej -  $\chi^2 = 3,344983$ ,  $p = 0,76446$ ). U żadnego z badanych, zarówno w grupie chorych z CF, jak i w grupie kontrolnej nie stwierdzono w posiewach bakteriologicznych bakterii beztlenowych.

### Olfaktometria

W badaniu progu odczuwania zapachów (POZ) u ponad połowy chorych z CF występowało podwyższenie POZ dla mięty podczas, gdy w grupie kontrolnej u większości chorych (73,33%) POZ był prawidłowy ( $\chi^2 = 8,655695$ , przy  $p = 0,01320$ ). Wykazano, że POZ dla anyżku u większości chorych z CF (60%) jest podwyższony podczas, gdy w grupie kontrolnej u większości chorych (73,33%) POZ jest prawidłowy ( $\chi^2 = 14,73707$ ,  $p = 0,0063$ ).



Ryc. 4,5,6. Rozległe polipy nosa i zatok przynosowych oraz destrukcje kostne bocznej ściany jamy nosa u chorych z mukowiscydozą

## Cytologia

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupą kontrolną a grupą z CF w obrazach cytologicznych błony śluzowej ( $\chi^2 = 4,364952$ ,  $p = 0,11278$ ). Wykazano, że w rozmazach cytologicznych dwa razy więcej chorych z CF (43,33%) w stosunku do chorych z grupy kontrolnej (20%), miało równowagę ilościową między komórkami nabłonka płaskiego i walcowatego. Nie stwierdzono w analizie statystycznej istotnych różnic między grupą z CF i kontrolną w występowaniu komórek kubkowych. U większości chorych, zarówno w grupie CF, jak i grupie kontrolnej stwierdzono występowanie w cytogramach błony śluzowej granulocytów obojętnochłonnych (w grupie z CF 93,3%, w grupie kontrolnej 70%).

Eozynofile były obecne u dwóch osób z CF (6,7%) i u trzech osób z grupy kontrolnej (10%).

W obu badanych grupach równie często występowały uszkodzone komórki nabłonka walcowatego i płaskiego (w grupie z CF – 63,3%, w grupie kontrolnej – 56,6%).

Nie stwierdzono różnic w rozmazach cytologicznych błony śluzowej w obu badanych grupach chorych.

## Badania audiometryczne

Analizując wyniki audiometrii tonalnej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą z CF i kontrolną. W obu badanych grupach u większości chorych (CF - 93,33%, grupa kontrolna - 86,21%) występowały prawidłowe krzywe audiometrii tonalnej (wartość statystyki  $\chi^2 = 2,925541$ ,  $p = 0,23161$ ) i prawidłowe wyniki impedancji (100% w grupie z CF i grupie kontrolnej).

W badaniach otoemisji akustycznych w obu grupach u większości chorych stwierdzono prawidłowe wyniki badania (CF - 86,67%, grupa kontrolna - 90%;  $\chi^2 = 0,1622161$ ,  $p = 0,68713$ ). U czterech osób z grupy CF i u trzech osób z grupy kontrolnej odnotowano nieprawidłowe wyniki otoemisji, świadczące o uszkodzeniu odbiorczym słuchu typu ślimakowego. U dwóch chorych z CF, u których wynik audiometrii tonalnej był prawidłowy występowały cechy uszkodzenia odbiorczego słuchu typu ślimakowego, rejestrowane w otoemisjach akustycznych - cecha znamienna statystycznie ( $\chi^2 = 9,150624$ ,  $p = 0,00249$ ).

U jednej osoby w grupie kontrolnej, u której nie wykryto niedosłuchu odbiorczego w audiometrii tonalnej, stwierdzono odbiorcze uszkodzenie słuchu typu ślimakowego w otoemisjach akustycznych (wartość statystyki  $\chi^2 = 10,89326$ ,  $p = 0,00431$ ). Analizując przyczyny wystąpienia uszkodzenia ślimaka, potwierdzone w otoemisjach akustycznych, wykazano, że uszkodzenie to wystąpiło tylko u pacjentów, którzy byli leczeni lekami ototoksycznymi podawanymi ogólnie. Wszystkie osoby stosowały te leki w okresie zaostrzeń stanów zapalnych dróg oddechowych. Lekami ototoksycznymi stosowanymi miejscowo, w formie inhalacji leczonych było 26 osób z grupy z CF i 1-osoba

z grupy kontrolnej. U żadnego pacjenta, zarówno w grupie z CF, jak i w grupie kontrolnej nie stwierdzono uszkodzenia ślimaka w wyniku tego leczenia.

### Badania alergologiczne

Z przeprowadzonych badań alergologicznych wynika, że podwyższony poziom całkowitej IgE występował tylko w grupie chorych z pyłkowicą, natomiast w grupie chorych z CF i grupie osób zdrowych poziom całkowitej IgE był prawidłowy. Otrzymane wyniki cechuje istotność statystyczna ( $p < 0,0000$ ).

Wykonane oznaczenia IgE swoistych wykazały, że alergenami, które uczulały w największym stopniu były w kolejności: roztocza, pokarmy, trawy. Wyniki IgE swoistych korelują ( $p < 0,000$ ) z wynikami testów skórnych, które również wykazały niewielki stopień uczulenia na poszczególne alergeny. W badanej grupie chorych z CF stwierdzono występowanie alergii, potwierdzone zależnością między wynikami testów skórnych a poziomem IgE swoistych tylko u 2 osób (10,5%). Otrzymane wyniki świadczą o tym, że u chorych z CF alergii występuje również często, jak w grupie kontrolnej.

### Rynometria akustyczna

Badanie rymetrii akustycznej wykazało zmniejszenie powierzchni przekrojów poprzecznych jam nosa u chorych z CF z polipami nosa w porównaniu do osób bez polipów. Należy przy tym zauważyć, że w grupie osób z CF z polipami powyżej 12 roku życia zmniejszenie powierzchni przekrojów poprzecznych jam nosa było mniejsze i występowało na krótszym odcinku. Fakt ten należy wiązać z większą średnią powierzchnią przekrojów poprzecznych jam nosa po 12 roku życia. Największe zmniejszenie powierzchni przekrojów poprzecznych jam nosa w grupie chorych z CF z polipami nosa występowało w rejonie małżowiny nosowej środkowej i nozdrzy tylnych.

U wszystkich operowanych wykazano wyraźny wzrost pól przekrojów poprzecznych jam nosa w rejonie małżowiny nosowej środkowej, zarówno przed, jak i po obkurczeniu.

### DYSKUSJA

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (CRS) rozpoznano u wszystkich chorych badanej grupy z mukowiscydozą (CF). Nasze badania potwierdzają wcześniejsze doniesienia Coste [14], Nishioka [15], Brihaye [16] i innych.

Z opracowań wielu autorów zajmujących się leczeniem chorych z CF wynika, że efekt leczenia tej choroby i ostateczne rokowanie zależą od: rodzaju mutacji genu CFTR, wieku rozpoznania i przebiegu CF [1,17]. Przedstawione czynniki nie tylko determinują rezultaty leczenia chorych na CF, ale również wykazują wzajemne zależności. W naszym materiale stwierdziliśmy, że najczęściej, bo u blisko połowy chorych z CF (43,3%) rozpoznanie

ustalono w pierwszym roku życia, a tylko u dwóch osób (6,7%) po 21 roku życia.

Rozpoznawanie CF w pierwszym roku życia jest związane z rodzajem mutacji genu CFTR i przebiegiem CF. W naszym materiale najczęściej występującą odmianą mutacji była dF508. Również wielu autorów [1,2,3,18,19] podkreśla, że rozpoznanie CF w pierwszym roku życia (40-70% wszystkich badanych) dotyczy chorych z umiarkowanym lub ciężkim przebiegiem choroby, u których stwierdzono odmianę mutacji dF508. Wykazaliśmy, że u osób z postacią CF o łagodnym przebiegu, dolegliwości związane z przewlekłym zapaleniem zatok pojawiały się później i były mniej nasilone niż w grupie osób, u których stwierdziliśmy umiarkowany i ciężki przebieg choroby. Podobne spostrzeżenia mieli De-Gaudemar [20] i Witt [21]. Należy jednak zauważyć, że obecnie coraz częściej rozpoznajemy CF w pierwszych miesiącach życia nie dlatego, że występują niepokojące nas dolegliwości, związane z CF, ale dlatego, że stosujemy lepsze metody diagnostyki CF, w tym przede wszystkim badania genetyczne [1,4,13,22,23]. Badania prowadzone przez Coste [14] wykazały, że dolegliwości typowe dla przewlekłego zapalenia zatok (nieδροżność nosa, ból głowy, wydzielina ropna w jamie nosa, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła) występują u zdecydowanej większości chorych z CF i pojawiają się najczęściej między 11 i 12 rokiem życia. Dolegliwości te występują podobnie często u chorych z zapaleniem zatok bez CF. Nasze badania potwierdziły tę prawidłowość.

W rynoskopii przedniej w grupie chorych z CF stwierdziliśmy zdecydowanie częstsze niż w grupie kontrolnej występowanie polipów w jamach nosa. Konsekwencją większego zaawansowania zmian polipowatych w jamach nosa u chorych z CF jest występowanie u nich poszerzonej nasady nosa. Objaw tego świadczy nie tylko o większym zaawansowaniu zmian zapalnych błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, ale również o dużej dynamice ich powstawania u młodych pacjentów [15,16,24]. Nishioka [15], Hung [24] stwierdzili występowanie poszerzonej nasady nosa u 10-20% chorych z CF, w badaniach własnych zaś u 16,7%.

W badaniu endoskopowym jam nosa wykazaliśmy obecność polipów niemal u wszystkich chorych z CF i u 70% chorych w grupie kontrolnej. Na podstawie analizy otrzymanych wyników stwierdziliśmy przydatność badania endoskopowego jam nosa w ocenie zmian polipowatych, które są zlokalizowane w przewodzie nosowym środkowym. Coste [14] i Hui [25] w swoich badaniach podkreślają również przydatność badania endoskopowego jam nosa w ocenie zmian polipowatych. W materiale Coste [14] jedynie u 46% chorych z CF polipy były widoczne w rynoskopii, natomiast aż u 89% w endoskopii nosa. Podobne obserwacje mają: Kerrebijn [26], Davidson [27], Moss [28].

Analiza wyników tomografii komputerowej (TK) zatok przynosowych wykazała występowanie u chorych z CF wielu istotnych, charakterystycznych zmian chorobowych. Zmiany występujące w TK zatok przynosowych u chorych z CF różnią się od tych, które stwierdzamy u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok, ale bez CF. Z analizy wykonanych badań wynika, że u wszystkich pacjentów z CF zaawansowanie zmian zapalnych w TK zatok przynosowych było większe niż w grupie kontrolnej. W przyjętej w pracy klasyfikacji zmian zapalnych w zatokach przynosowych według Kennedy'ego [29] u wszystkich chorych z CF stwierdziliśmy III i IV stopień zaawansowania zmian zapalnych. Nasze obserwacje potwierdzają wyniki otrzymane przez Nishiokę [15], Brihaye [16] i Hunga [24]. Autorzy ci nie podają jednak zależności między zaawansowaniem zmian zapalnych w zatokach przynosowych a czasem występowania dolegliwości charakterystycznych dla zapalenia zatok i przebiegiem CF. Z naszych badań wynika, że IV, najwyższy stopień zaawansowania zmian zapalnych w zatokach przynosowych występuje u chorych z CF, gdy dolegliwości występują dłużej niż trzy lata. Stwierdziliśmy również, że u osób z CF, u których przebieg choroby jest umiarkowany lub ciężki, IV stopień zaawansowania zmian zapalnych w zatokach przynosowych występuje częściej, a wiek pojawienia się dolegliwości nie przekracza 11 roku życia. Stwierdzona zależność pomiędzy czasem trwania procesu zapalnego a rozległością zmian chorobowych w zatokach przynosowych ma bardzo istotne znaczenie kliniczne. Wielu autorów [8,9,10,29] uważa, że w terapii przewlekłego zapalenia zatok nie należy odwlekać decyzji o leczeniu operacyjnym, jeżeli właściwe leczenie zachowawcze nie doprowadza do ustąpienia dolegliwości.

Nishioka [15] pisząc o dużym zaawansowaniu zmian zapalnych w zatokach przynosowych u chorych z CF zwraca uwagę na konsekwencje wynikające z dużego przyrostu masy polipów w zatokach przynosowych i jamach nosa. Autor ten wprowadził pojęcie tzw. triady ryнологicznej, charakterystycznej dla chorych z CF. W skład tej triady wchodzi: rozległe zmiany polipowate zatok przynosowych, niedorozwój zatok czołowych oraz przyśrodkowe przemieszczenie bocznej ściany jamy nosa.

Według Hunga [24] typowym dla chorych z CF jest niedorozwój zatok czołowych, szczękowych i klinowych. Z opracowań Amedee [30] wynika, że zły rozwój zatok czołowych występuje u około 5-9% zdrowych ludzi. Według Bolgera [31] ograniczony rozwój zatok szczękowych występuje u około 10,4% populacji zdrowych ludzi. W naszym materiale zaburzenia rozwoju zatok czołowych stwierdziliśmy w grupie chorych z CF u 43,33% osób, a w grupie chorych bez CF u 3,33%. Natomiast zaburzenia rozwoju zatok szczękowych stwierdziliśmy tylko w grupie chorych z CF (10%). Nie stwierdziliśmy w obu badanych grupach niedorozwoju zatok klinowych. Nishioka [15] w swoim materiale stwierdził niedorozwój zatok czołowych u 63% badanych z CF, a zatok szczękowych

u 11%. Fakt występowania zaburzeń rozwoju zatok przynosowych u chorych z CF jest związany z bardzo wczesnym pojawianiem się zmian zapalnych błony śluzowej kompleksu ujściowo-przewodowego i tym samym brakiem właściwego ich drenażu i upowietrzenia w okresie rozwoju [15,24].

Nishioka [15] opisuje występowanie przyśrodkowego przemieszczenia bocznej ściany jamy nosa w obrazach TK zatok przynosowych u chorych z CF. Jako definicję tego zjawiska podaje, że jest to przemieszczenie tkanek miękkich z zatoki szczękowej do linii w przewodzie nosowym środkowym, odpowiadającej co najmniej połowie odległości między blaszką papierową a przegrodą nosa. Zjawisko to według Nishioki [15] jest efektem dużego zaawansowania zmian polipowatych w jamach nosa i zatokach przynosowych. W badaniach tego autora zmiany te występują u 80% badanych chorych z CF, w badaniach Brihaye [16] u 60% chorych z CF. W naszej pracy stwierdziliśmy w obrazach TK zatok przynosowych przyśrodkowe przemieszczenie bocznej ściany jamy nosa u 90% badanych z CF i tylko u 10% chorych z grupy kontrolnej.

Ocena transportu śluzowo-rzęskowego wykazała nieprawidłowy wynik u około 60% chorych CF, podczas gdy w grupie kontrolnej u wszystkich pacjentów wyniki testu były prawidłowe. Wydłużanie się testu sacharynowego świadczy o zaburzeniach funkcji aparatu śluzowo-rzęskowego błony śluzowej, na co ma wpływ gęsty śluz produkowany u chorych z CF. Wynikiem zaburzeń transportu śluzowo-rzęskowego u chorych z CF jest stan zapalny zatok przynosowych, jak również zaburzenie rozwoju zatok czołowych. W naszych badaniach stwierdziliśmy istnienie silnych korelacji i zależności między występowaniem upośledzenia transportu śluzowo-rzęskowego a znacznym zaawansowaniem zmian zapalnych w zatokach przynosowych.

W badaniu bakteriologicznym wydzielin z zatok przynosowych w grupie osób z CF stwierdzono głównie szczep *Staphylococcus aureus*. Nasze wyniki są zbliżone do obserwacji poczynionych przez Dewara [11] i Heuera [12]. Z innych bakterii, występujących zdecydowanie rzadziej w wydzielinach z zatok przynosowych, wymieniane są: *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas cepacia*, *Streptococcus pneumoniae*, *Serratia marcescens* [11,12]. Witt [21], Barth [32] i Heuer [12] wskazują na związek między CF a występowaniem szczepów *Pseudomonas aeruginosa*. Ich badania wykazały, że za rozwój zakażenia tym szczepem bakterii odpowiedzialna jest mutacja genu kodującego produkcję enzymu biorącego udział w produkcji peptydów, zwanych defenzynami. W warunkach prawidłowych defenzyny wydzielane są przez komórki nabłonka płuc i mają działanie bakteriobójcze. Występowanie tej mutacji często związane jest z mutacją dF508 genu CFTR (Dewar [11]).

W naszym materiale występowanie szczepu *Pseudomonas aeruginosa* stwierdziliśmy u 7 osób. W zwią-

ku z małą liczebnością tej grupy nie analizowaliśmy związku występowania tej bakterii z określonym typem mutacji genu CFTR oraz z przebiegiem CF. Z badań Nowakowskiej [1], Buscha [33] i Witta [21] wynika, że występowanie *Pseudomonas aeruginosa* w wydzielinie zapalnej dolnych dróg oddechowych pogarsza przebieg i rokowanie u chorych z CF.

W ocenie cytologii błony śluzowej nosa nie stwierdziliśmy istotnych statystycznie różnic między grupą z CF i grupą kontrolną. Występowały w nich cytogramy z przewagą komórek walcowatych i pojedynczymi komórkami kubkowymi. Wyniki sugerują, że zmiany zapalne toczone się w błonie śluzowej w obu badanych grupach mają podobny charakter. Obecność przewagi elementów nabłonka walcowatego w obu badanych grupach, świadczy o utrzymywaniu się tego nabłonka mimo występowania stanu zapalnego, który zazwyczaj prowadzi do metaplastyki płaskonabłonkowej. Zjawisko to można wiązać z wiekiem badanych grup (średnia wieku około 15,5 lat). U osób młodych w warunkach fizjologicznych rzadko obserwuje się zmiany metaplastyczne nabłonka jam nosa [34,35,36]. Na uwagę zasługuje jednak fakt występowania u dwukrotnie większej liczby chorych z CF w porównaniu do grupy kontrolnej, cytogramów, w których stwierdzono równowagę między komórkami nabłonka walcowatego i płaskiego. Występowanie tego zjawiska może sugerować większy odczyn zapalny w komórkach nabłonka dróg oddechowych u chorych z CF. Obserwacje te podzielają w swoich badaniach Larsen [37], Baroody [38] i Mygind [39].

Wyniki badań olfaktometrycznych wykazały, że u chorych z CF częściej niż u chorych z grupy kontrolnej dochodzi do upośledzenia węchu. Podobne do naszych obserwacje podają w swoich badaniach Trigilia [42], Delank [43] i Mygind [44]. Według ich wyników hyposomia występuje u około 60% badanych z CF, a anosomia u około 8-9%. Zapewne jest to wynikiem dużego zaawansowania polipów i zmian zapalnych w jamach nosa i zatokach przynosowych u chorych z CF. Na utrudniony dostęp substancji zapachowych do receptorów węchowych w jamach nosa ma wpływ również gęsty śluz występujący u chorych z CF [43,44,45,46].

Oceniając wyniki badań audiometrycznych, stwierdziliśmy, że odbiorcze upośledzenie słuchu, typu ślimakowego, wystąpiło zarówno w grupie chorych z CF jak i bez CF tylko u osób, które leczone były antybiotykami aminoglikozydowymi podawanymi ogólnie. Nie stwierdziliśmy natomiast uszkodzeń odbiorczych słuchu u chorych leczonych aminoglikozydami miejscowo (w formie inhalacji). Nasze wyniki potwierdzają badania prowadzone przez Touwna [47], Batesa [48], Bragoniera [49].

Dokładniejszą metodą badawczą w odbiorczych uszkodzeniach słuchu od audiometrii tonalnej wydają się być otomisyje akustyczne [50,51]. Badanie to jest łatwe do wykonania i może służyć do monitorowania efektów ototoksyczności u leczonych chorych z CF, u których z racji występo-

wania lekoopornych szczepów bakterii „śluzowych”, często stosowane są antybiotyki aminoglikozydowe.

Mimo wszystkich postępów w rozpoznawaniu uszkodzeń słuchu, konieczne jest przypomnienie, że przy obecnym stanie wiedzy lekarskiej nie znamy metody, która pozwoliłaby z jednej strony wyselekcjonować osoby szczególnie narażone na ototoksyczność zastosowanego, konkretnego leku, z drugiej zaś strony, metody mogącej zapobiegać jatrogennej głuchocie.

Otrzymane przez nas wyniki rymetrii akustycznej wykazały, że polipy nosa u chorych z CF zlokalizowane są głównie w rejonie małżowiny nosowej środkowej i nozdrzy tylnych. U wszystkich badanych z CF stwierdziliśmy wzrost powierzchni przekrojów poprzecznych jam nosa w rejonie małżowiny nosowej środkowej i nozdrzy tylnych po obkurczeniu. Badania kontrolne wykonane u chorych leczonych operacyjnie, wykazały poprawę drożności nosa w rejonie małżowiny nosowej środkowej. Podobne do naszych obserwacje podaje w swojej pracy Mygind [39].

Rymetria akustyczna, zgodnie z opinią wielu autorów zajmujących się tym badaniem [52,53] jest metodą, która na obecnym etapie naszych doświadczeń w jej stosowaniu, służy jedynie do obiektywnej oceny zmian drożności nosa w ramach tej samej grupy badanych.

Ze względu na występujące zasadnicze różnice osobnicze i czynnościowe w zapisie krzywych rymetrycznych, wynikające m.in. z różnic w wielkości jam nosa, różnych anomalii budowy nosa i cyklu nosowego, nie opracowano jeszcze norm, które można by odnieść do wyników naszej grupy chorych z CF. Nie oceniano więc różnic w przebiegu krzywych rymetrycznych między grupą chorych z CF a grupą kontrolną.

Podsumowując, należy stwierdzić, że u większości chorych z mukowiscydozą występuje przewlekłe zapalenie zatok przynosowych. Przebieg procesu zapalnego w jamach nosa i zatokach przynosowych w tej grupie chorych zależy od rodzaju mutacji genu CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulator*) i tym samym od stopnia ciężkości przebiegu mukowiscydozy. Najbardziej zaawansowane zmiany chorobowe w obrębie zatok przynosowych występują w grupie chorych z mutacją dF508, u których dolegliwości związane z CRS występują dłużej niż 3 lata. Przewlekły proces zapalny w obrębie jam nosa i zatok przynosowych ujawnia się we wczesnym okresie życia. W obrazach tomografii komputerowej zatok przynosowych u chorych z mukowiscydozą stwierdza się znaczne zaawansowanie zmian chorobowych w obrębie jam nosa i zatok przynosowych, zdecydowanie większe niż u chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych bez mukowiscydozy. Konsekwencją dużej dynamiki rozwoju i przebiegu zmian zapalnych błony śluzowej jam nosa i zatok przynosowych jest występowanie poszerzonej nasady nosa, zaburzeń rozwoju zatok czołowych i szczęko-



wych, destrukcji kostnych w obrębie struktur bocznej ściany jamy nosa, przyśrodkowego przemieszczenia bocznej ściany jamy nosa oraz zaburzeń transportu śluzowo-rzęskowego. Zespół tych objawów należy uznać za charakterystyczny dla pacjentów z mukowiscydozą. Diagnostyka laryngologiczna chorych z mukowiscydozą, której celem ma być ustalenie właściwego postępowania terapeutycznego

powinno obejmować: badanie endoskopowe jamy nosa, tomografię komputerową zatok przynosowych, badanie bakteriologiczne wydzieliny z zatok przynosowych. Pomocne mogą być badania węchu, transportu śluzowo-rzęskowego, funkcji ucha wewnętrznego oraz drożności nosa za pomocą rymetrii akustycznej.

## Piśmiennictwo

- Nowakowska A. Odległe wyniki leczenia dzieci z mucoviscidosis. Praca doktorska, Instytut Matki i Dziecka. Warszawa 1995.
- Skorupa W. Mukowiscydoza – choroba dzieci i dorosłych. *Klinika* 1995; 1/95: 5-9.
- Pogorzelski A, Witt M, Bal J. Mutacje genu CFTR u chorych na mukowiscydozę. *Acta Pneumol Allergol Pediatr* 1998; 2: 5-8.
- Bal J, Mazurczak T, Witt M. Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. Polska Grupa Robocza Mukowiscydozy. Warszawa 1999.
- Slater A. Mucociliary function in patients with nasal polyps. *Clin-Otolaryngol* 1996; 21: 343-347.
- Armengot M. Nasal mucociliary transport and ciliary ultrastructure in cystic fibrosis. A comparative study with healthy volunteers. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997; 40: 27-34.
- Busch A. Pediatric cystic fibrosis protocols. *Grower Med Publ London* 1994.
- Kennedy DW. Medical management of sinusitis: education goals and management guidelines. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104(suppl. 167): 22-30.
- Krzeski A. Rola kompleksu ujściowo-przewodowego w patomechanizmie przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. Praca habilitacyjna, AM w Warszawie 1995.
- McCaffrey ThV. *Rhinologic Diagnosis and Treatment*. Thieme New York Stuttgart 1997.
- Dewar K. Pseudomonas aeruginosa PA O1 bacterial artificial chromosomes: strategies for mapping, screening and sequencing 100kb loci of the 5,9Mb genome. *Microb Comp Genomics* 1998; 3: 105-117.
- Heuer T. Smith/Brinstiel mapping of genome rearrangements in Pseudomonas aeruginosa. *Electrophoresis* 1998; 19: 495-499.
- Middleton PG. Gene therapy for cystic fibrosis: which postman, which box?, *Thorax* 1998; 53: 197-199.
- Coste A, Gilain L, Roger G, Sebah G. Endoscopic and CT-scan evaluation of incystic fibrosis patients with nasal polyposis. *Rhinology* 1995; 33: 152-156.
- Nishioka GJ, Cook PR. Paranasal sinus disease in patients with cystic fibrosis, *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29: 193-205.
- Brihaye P. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Acta Otorhinol Belg* 1997; 51: 323-337.
- Hodson ME. *Cystic fibrosis*. Chapman & Hall Medical, London 1992; 1-439.
- Nowakowska A. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu mukowiscydozy. *Pediatr Pol* 1993; 68: 65-71.
- Nowakowska A. Korelacja genotyp-fenotyp w populacji dzieci z CF. Polska Grupa Robocza Mukowiscydozy Poznań 1994.
- De-Gaudemar I. Is nasal polyposis in cystic fibrosis a direct manifestation of genetic mutation or a complication of chronic infection? *Rhinology* 1996; 34: 194-197.
- Witt M, Majka L. Mukowiscydoza - choroba dobrze poznana, jednak ciągle zagadkowa. *Alergia, Astma, Immunologia* 1997; 2: 157-161.
- Mazurczak T, Bal J, Nowakowska A. Mukowiscydoza. Instytut Matki i Dziecka, Warszawa 1992; 1-41.
- Żebrak J, Pogorzelski A. Mukowiscydoza. *Mag Med* 1996; 2: 13-15.
- Hung JK, Friedman EM, Sulek M, Duncan NO, McCluggage C. Paranasal sinus development in chronic sinusitis in cystic fibrosis and normal comparison population: a computerized tomography correlation study. *Am J Rhinol* 1997; 11: 275-281.
- Hui Y, Gaffney R, Crysedale WS. Sinusitis in patients with cystic fibrosis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryng* 1995; 252(4): 191-196.
- Kerrebijn JDF, Poublon RML, Overbeek SE. Nasal and paranasal disease in adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1992; 5: 1239-1242.
- Davidson TM, Murphy C, Mitchel M, Smith C, Light M. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope* 1995; 105: 354-358.
- Moss RB, King VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery. *Arch Otolaryngol – Head-Neck-Surgery*, 1995; 121: 566-572.
- Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope* 1992; 102: 1-18.
- Amedee R. Sinus anatomy and function. W: Bailey B. (red.) *Head Neck Surg Otolaryngol*, 1 st, Philadelphia: JB Lippincott Co 1993.
- Bolger MWE, Woodruff WW, Morehead J. Maxillary sinus hypoplasia: classification and description of associated uncinae process hypoplasia. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 1990; 103(5): 759-765.
- Barth AI. Complementation of methionine auxotrophs of Pseudomonas aeruginosa from cystic fibrosis. *Curr Microbiol* 1998; 36: 190-195.
- Busch A. Nowoczesne metody leczenia mukowiscydozy. *Pediatr Pol* 1996; 71: 566-572.
- Makowska W. Wartość kliniczna badań cytologicznych w diagnostyce laryngologicznej. Praca habilitacyjna, AM w Warszawie 1986.
- Makowska W, Kapiszewska-Dzedzej D. Badanie cytologiczne wymazów z nosa u chorych na mukowiscydozę. *Otolaryngol Pol* 1999; LIV: 110-412.
- Miszke A, Sanokowska E. Nowe normy cytologiczne. *Otolaryngol Pol* 1994; 48(4): 344-347.
- Larsen P. The early stages of polyp formation. *Laryngoscope* 1992; 102: 670-678.
- Baroody FM. Eosinophilia in chronic childhood sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 121: 1396-1402.
- Mygind N. Primary and secondary ciliary dyskinesia. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 1983; 95: 688-694.
- Pruszevicz A. W sprawie badania powonienia i smaku. *Otolaryngol Pol* 1965; 19: 29-37.
- Pruszevicz A. Własne doświadczenia w badaniu zmysłu powonienia. *Otolaryngol Pol* 1997; 27(supp): 5-10.

42. Trigilia JM. Rhinosinusal manifestations of cystic fibrosis. *Ann Otolaryng Cervicofac* 1993; 110: 98-102.
43. Delank K. Sens of smell before and after surgery in chronic sinusitis with polyps. *HNO*, 1994; 42: 619-623.
44. Mygind N. Nasal polyposis. Munksgaard, Copenhagen 1997.
45. Kapiszewska-Dzedzej D. Rynologiczne aspekty mukowiscydozy. Praca doktorska, AM w Warszawie 1999.
46. Krzeski A, Kapiszewska-Dzedzej D, Held-Ziółkowska M, Jędrusik A, Becler R. Ocena wyników leczenia operacyjnego przewlekłego zapalenia zatok przynosowych u chorych z mukowiscydozą. *Otolaryngol Pol.* 2000; LIV: 405-409.
47. Touw DJ. Inhalation of antibiotics in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1995; 8: 1594-1604.
48. Bates RD. Pharmacokinetics and safety of tobramycin after once daily administration in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1997; 112: 1208-1213.
49. Bragonier R. The pharmacokinetics and toxicity of once daily tobramycin therapy in children with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 103-106.
50. Mulheran M. Comparison of DPOAE in patients with cystic fibrosis. *Br J Audiol* 1997; 31: 5-9.
51. Katbamna B. Contralateral supresion of distortion product otoacoustic emission (DPOAE) in children with cystic fibrosis: effect of tobramycin. *J Am Acad Audiol* 1998; 9: 172-178.
52. Lane AP. Acoustic rhinometry in the study of the acute nasal allergic response. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 811-818.
53. Samoliński B. Analiza wyników rymetrii akustycznej na potrzeby diagnostyki rymologicznej. Praca habilitacyjna, AM w Warszawie 1998.