

Patogeneza i leczenie ostrego zapalenia zatok

Pathogenesis and treatment of acute sinusitis

dr n. med. Robert Kuthan

Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus w Warszawie

PDF FULL-TEXT
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 08.10.2014

Słowa kluczowe: patogeneza, zapalenie zatok, sinusitis, antybiotykoterapia.

Streszczenie: Zapalenie zatok przynosowych najczęściej powstaje na tle wirusowego zakażenia górnych dróg oddechowych. W wyniku toczącego się procesu zapalnego dochodzi do obrzęku i przekrwienia błony śluzowej jamy nosa i zatok przynosowych, co prowadzi do upośledzenia drenażu i wentylacji zatok. Gromadząca się wydzielina stanowi bardzo dobre warunki dla powstania nadkażenia bakteryjnego. Głównymi czynnikami etiologicznymi bakteryjnego ostrego zapalenia zatok są: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Rzadziej izolowanymi czynnikami etiologicznymi są *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*. Do objawów zapalenia zatok zaliczamy: upośledzenie drożności nosa, zaburzenia węchu, obecność śluzowo-ropnej wydzieliny, bóle twarzy oraz gorączkę. Często występują także objawy ogólne, takie jak osłabienie, utrata apetytu, zmęczenie. W leczeniu zastosowanie znajdują leki przeciwbólowe, przeciwzapalne, mukolityczne oraz działające obkurczająco na błonę śluzową nosa i zatok przynosowych, a w niektórych przypadkach niezbędna jest także antybiotykoterapia.

Key words: pathogenesis, sinusitis, antibiotic therapy.

Abstract: Sinusitis in most cases develops as a consequence of previous viral infection of the upper respiratory tract. As a result of inflammation mucous membrane of the nose cavity and the paranasal sinuses are swollen and congested which leads to impaired nasal patency and ventilation of sinuses. The most common etiological agents of sinusitis are: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* are less common. Symptom of sinusitis include: impairment of nose patency, dysomnia, presence of mucopurulent secretion, facial pain and fever. Also generalized symptoms are often present and include: weakness, loss of appetite, fatigue. Sinusitis is treated with antianalgetic, antiphlogistic, mucolytic and decongestant drugs and in some cases antibiotic treatment is necessary.

Wprowadzenie

Zapalenie zatok przynosowych stanowi istotny problem kliniczny w codziennej praktyce lekarzy rodzinnych, pediatrów i otolaryngologów.

Pojęciem zapalenie zatok (łac. *sinusitis*) określa się stan zapalny obejmujący błonę śluzową zatok przynosowych, zarówno pojedynczej zatoki, np. tylko szczękowej (łac. *sinusitis maxillaris*), jak i wszystkich zatok

przynosowych (łac. *pansinusitis*), niezależnie od wywołującego je czynnika etiologicznego.

Obecnie uważa się, iż określenie „zapalenie błony śluzowej nosa i zatok” (łac. *rhinosinusitis*) jest bardziej odpowiednie, gdyż bardzo rzadko występuje zapalenie zatok przynosowych bez towarzyszącego nieżyty nosa, nie ma żadnej granicy pomiędzy błoną śluzową jamy nosowej i zatok przynosowych, a także obie błony śluzowe mają taką

samą budowę histologiczną – nabłonek wielorzędowy migawkowy [1,2,3].

Anatomia i powstawanie zatok przynosowych

Zatoki przynosowe to przestrzeń powietrzna znajdująca się wewnątrz kości czaszki. Powstają one jako wpuklenia błony śluzowej w głąb kości twarzoczaszki, a ich rozwój kończy się między 15. a 20. r.ż. Wyróżnia się następujące zatoki przynosowe:

- zatoki szczękowe
- zatoki czołowe
- zatoki sitowe
- zatokę klinową.

Największą z zatok przynosowych jest zatoka szczękowa, która osiąga objętość do 25 cm³. Zatoka szczękowa pojawia się już w życiu płodowym. Jej naturalne ujście znajduje się w najwyższym punkcie ściany przyśrodkowej i komunikuje się z przewodem nosowym środkowym.

Zatoka czołowa pojawia się dopiero ok. 5.-7. r.ż., a pełne wymiary osiąga po 25. r.ż. Charakteryzuje się największą zmiennością osobniczą w stosunku zarówno do wielkości, kształtu, stopnia rozwoju, jak i położenia ujścia.

Zatoki sitowe stanowiące integralną część błędnika sitowego pojawiają się natomiast już w życiu płodowym (2.-3. miesiąc), a ich rozwój zakończony jest w wieku 12-13 lat.

Pojedyncza zatoka klinowa, znajdująca się wewnątrz trzonu kości klinowej, podzielona jest poprzez przegrodę na dwie niesymetryczne części. Wyraźnie zaznaczona jest dopiero od 1. r.ż., a pełny rozwój osiąga ok. 7.-9. r.ż. Ze względu na swoje położenie sąsiaduje bezpośrednio z wieloma istotnymi strukturami wewnątrzczaszkowymi: skrzyżowaniem wzrokowym, przysadką mózgową, zatoką jamistą, tętnicą szyjną wewnętrzną, natomiast jej ściana dolna buduje sklepienie gardła [4].

Patofizjologia i podział zapalenia zatok

Rozwój zmian zapalnych zatok przynosowych najczęściej przebiega na tle zaburzeń drenażu i wentylacji w obrębie kompleksu ujściowo-przewodowego, w skład którego wchodzi: przewód nosowy środkowy, komórki sitowe oraz ujścia zatok przynosowych [5].

W przypadku niedrożności ujścia zatoki dochodzi do rozwoju hipoksji poprzez resorpcję powietrza przez błonę śluzową zatoki, co powoduje jednocześnie obniżenie pH. W konsekwencji dochodzi do uszkodzenia nabłonka zatok przynosowych oraz zaburzeń jego funkcji. Wskutek zmiany pracy gruczołów oraz zwiększenia przesiąkania płynu do światła i jednoczesnego zablokowania ujścia zatoki dochodzi do gromadzenia się wydzieliny, która stanowi bardzo dobre warunki dla rozwoju bakterii. W rezultacie pojawia się zakażenie, co w konsekwencji prowadzi do pogrubienia błony śluzowej, które powoduje dalsze zmniejszenie drożności ujścia i przyczynia się do rozwoju przewlekłego zapalenia zatok [6].

CZYNNIKI ETIOLOGICZNE ZAPALENIA ZATOK

Obecnie uważa się, iż zapalenie zatok ma przebieg dwufazowy.

Pierwszą jest zakażenie wirusowe, które trwa do 10 dni, towarzyszy nieżytowi nosa oraz samoistnie ustępuje bez leczenia przyczynowego. Najczęściej jego przyczyną są wirusy wywołujące jednocześnie nieżyt nosa bądź zakażające górne drogi oddechowe, takie jak: *Adenovirus*, *Rhinovirus*, wirus paragrypy 1 i 2, wirus grypy typu A.

Do drugiej fazy – wtórnego zapalenia bakteryjnego dochodzi jedynie u ok. 2-5% chorych. Za 70% nadkażeń bakteryjnych odpowiedzialna jest triada bakterii: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Rzadziej izolowanymi czynnikami etiologicznymi

są *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*. Należy zaznaczyć, że ok. 10% wszystkich zapaleń zatok wywołanych jest przez bakterie beztlenowe, takie jak: *Peptostreptococcus* spp. i *Fusobacterium* spp. Zakażenia grzybicze należą do rzadkości. Najczęściej dochodzi do nich u pacjentów z ciężkimi niedoborami odporności, np. granulocytopenią [1,7].

PODZIAŁ ZAPALENIA ZATOK

Na podstawie czasu trwania i zmian morfologicznych wyróżnia się 5 grup klinicznych zapalenia zatok:

- ostre zapalenie zatok – trwa do 4 tygodni
- podostre zapalenie zatok – trwa 4-12 tygodni
- przewlekłe zapalenie zatok – trwa powyżej 12 tygodni
- ostre nawracające zapalenie zatok – występują co najmniej 4 epizody ostrego zapalenia zatok w ciągu roku, trwające co najmniej 10 dni; jednocześnie pomiędzy epizodami nie stwierdza się trwałych zmian w budowie błony śluzowej zatok przynosowych
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia zatok – nagłe pogorszenie dolegliwości na tle przewlekłego zapalenia zatok.

Objawy zapalenia zatok

Ostre zapalenie zatok charakteryzuje się *nagłym* początkiem dolegliwości. Najczęściej towarzyszy nieżytowi nosa bądź infekcji górnych dróg oddechowych.

Do objawów głównych zapalenia zatok zalicza się:

- upośledzenie drożności nosa
- spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła (tzw. katar tylny)
- zaburzenia węchu
- obecność śluzowo-ropnej wydzieliny

- bóle bądź uczucie rozpierania twarzy oraz gorączkę.

Bóle konkretnej okolicy twarzy mogą wskazywać na lokalizację patologii. I tak w przypadku zapalenia:

- zatok sitowych – pacjent może zgłaszać bóle okolicy przyśrodkowego kącika oka
- zatok szczękowych – bóle okolicy policzka, oczodołów, zębów
- zatok czołowych – ból okolicy czołowej
- natomiast w przypadku zatok klinowych ból często jest wieloogniskowy lub występuje w potylicy i promieniuje do okolicy czołowej, skroniowej lub szczytu czaszki.

Zaznaczyć należy, że ani ból, ani gorączka, jako jedyna dolegliwość zgłaszana przez pacjenta, *nie* pozwalają na postawienie rozpoznania ostrego zapalenia zatok.

Do objawów dodatkowych należą:

- kaszel
- nieprzyjemny zapach z ust
- ból głowy, zębów bądź ucha.

Schorzeniu często towarzyszą również objawy ogólne w postaci podwyższonej temperatury ciała, ogólnego złego samopoczucia, uczucia zmęczenia oraz braku łaknienia. W przypadku przewlekłego zapalenia zatok występują podobne objawy, jednak o zmiennym nasileniu. Często pacjent się do nich przyzwyczaja, a niektóre z nich mogą ustępować w okresie remisji. Rzadko występuje gorączka – zazwyczaj jedynie w okresach zaostrzeń [6].

Leczenie zapalenia zatok

Ze względu na złożony patomechanizm powstawania zapalenia zatok podstawę leczenia przyczynowego stanowi terapia złożona, uwzględniająca zarówno leczenie przeciwdrobnoustrojowe (w przypadku etiologii bakteryjnej – antybiotyki), jak i leki mukolityczne, przeciwzapalne oraz obkurczające błonę śluzową.

Zgodnie z rekomendacjami Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków (NPOA) u chorych z ostrym zapaleniem zatok przynosowych trwającym krócej niż 7-10 dni powinno się stosować postawę czujnego wyczekiwania (ang. watchfull waiting) i nie ma potrzeby natychmiastowego zastosowania antybiotyków. Wyjątek stanowią następujące sytuacje:

- ciężki przebieg zakażenia z gorączką powyżej 39° C i silnym bólem twarozczaszki
- brak uzyskania poprawy w przebiegu 7-10 dni
- pogorszenie dolegliwości po początkowej poprawie klinicznej
- wystąpienie powikłań.

Celem antybiotykoterapii jest przede wszystkim zapobieganie powikłaniom w postaci przekształcenia ostrego zapalenia zatok w proces przewlekły lub objęcia zapaleniem towarzyszących tkanek i narządów, a także eradykacja patogenów z zatok przynosowych oraz jam nosa i przyspieszenie ustępowania dolegliwości.

Zalecany antybiotykiem I rzutu jest **amoksycylina** [8].

W przypadku niepowodzenia leczenia, wystąpienia nawrotu zakażenia w ciągu 10 dni od zakończenia terapii bądź występowania zakażenia nawrotowego zastosowanie znajduje **amoksycylina z kwasem klawulanowym** [9]. Może być ona stosowana u pacjentów leczonych w ciągu ostatnich 4 tygodni antybiotykiem, w tym amoksycyliną, a także w przypadku niepowodzenia leczenia amoksycyliną lub wczesnego nawrotu choroby. Jedną z przyczyn niepowodzenia antybiotykoterapii I rzutu może być występowanie zakażenia szczepem opornym. Drobnoustroje wykazujące oporność na amoksycylinę, będące czynnikiem etiologicznym ostrego zapalenia zatok przynosowych to: *S. pneumoniae* – szczepy wykazujące oporność na penicylinę, *H. influenzae* produkujący beta-laktamazy, *S. aureus* oraz niektóre bakterie beztlenowe [10].

Zarówno pneumokoki, beztlenowce, jak i metycylinowrażliwy gronkowiec złocisty objęte są spektrum przeciwbakteryjnym amoksycyliny z kwasem klawulanowym. Ponadto amoksycylina z kwasem klawulanowym wykazuje aktywność wobec:

- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Enterococcus* spp.
- *Neisseria meningitidis*
- *Listeria monocytogenes*
- *Corynebacterium* spp.
- *Actinomyces israelii*
- *Salomonella* spp.
- *Shigella* spp.
- *Proteus mirabilis*
- *Escherichia coli* [11].

Dawkowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym dla dzieci o masie ciała poniżej 40 kg wynosi 90 mg/kg/dobę, a u dzieci o masie ciała powyżej 40 kg i dorosłych – 1600-2000 mg co 12 godzin przez kolejne 10 dni [10].

Natomiast zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Akademii Pediatrii z 2013 r. w leczeniu ostrego zapalenia zatok u dzieci jako pierwszy antybiotyk zalecana jest **amoksycylina** bądź **amoksycylina z kwasem klawulanowym**. Szerokie rozpowszechnienie szczepów *Moraxella catarrhalis* oraz *Haemophilus influenzae* produkujących beta-laktamazy jest często przyczyną niepowodzenia terapii samą amoksycyliną. W związku z tym w leczeniu zapalenia zatok przynosowych o ciężkim przebiegu u dzieci poniżej 2. r.ż., uczęszczających do żłobków i przedszkoli oraz otrzymujących antybiotyk w przebiegu ostatnich 30 dni zalecane jest zastosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym. W wymienionych przypadkach antybiotyk powinien być podawany w dawkach 80-90 mg/kg/dobę amoksycyliny z 6,4 mg/kg/dobę kwasu klawulanowego w dwóch podzielonych

dawkach. Taka dawka kwasu klawulanowego jest odpowiednia do zahamowania beta-laktamazy produkowanych przez *H. influenzae* i *M. catarrhalis* [12].

Amerykańskie Towarzystwo Chorób zakaźnych (IDSA) także wskazuje na większą skuteczność leczenia ostrego bakteryjnego zapalenia zatok przynosowych u dzieci za pomocą amoksycyliny z kwasem klawulanowym niż samą amoksycyliną. Uzasadnieniem takiego zalecenia jest przede wszystkim częstsze występowanie zakażeń górnych dróg oddechowych o etiologii *H. influenzae* od momentu wprowadzenia koniugowanych szczepionek przeciwko *S. pneumoniae*, a także szerokie rozpowszechnienie szczepów beta-laktamazo-dodatnich wśród *H. influenzae* i *M. catarrhalis*. Uważa się, iż dotychczasowe wyniki badań, które nie wykazują większej skuteczności amoksycyliny z kwasem klawulanowym nad amoksycyliną były przeprowadzane w momencie, gdy szczepy *H. influenzae* produkujące beta-laktamazy stanowiły jedynie 18%. Obecnie sytuacja epidemiologiczna uległa zmianie i stanowią one 37-50% [13].

U pacjentów, u których stwierdzono występowanie działań niepożądanych, w tym alergii, na amoksycylinę lub jej połączenie z kwasem klawulanowym, możliwe jest zastosowanie cefalosporyny doustnej – **aksetylu cefuroksymu**. Aksetyl cefuroksymu wykazuje szerokie spektrum bakteriobójcze, w którym znajdują się także główne czynniki etiologiczne zapalenia zatok, w tym *S. pneumoniae* o obniżonej wrażliwości na penicylinę, beta-laktamazo-dodatnie szczepy *M. catarrhalis* oraz *H. influenzae*.

Lek ten podawany jest dzieciom i dorosłym o masie ciała ≥ 40 kg w 2 dawkach po 500 mg przez 5 dni.

U dzieci, które nie ukończyły 2. r.ż. dawka leku nie ulega zmianie i wynosi 500 mg

przy jednoczesnym wydłużeniu podawania leku do 10 dni.

5-dniowa kuracja jest zgodna z rekomendacjami krajowymi. Ogranicza narastanie lekooporności drobnoustrojów, a także jest łatwiejsza do zastosowania (regularne przyjmowanie i niepomijanie dawek) oraz bezpieczniejsza dla pacjenta, gdyż ogranicza ujemny wpływ antybiotyku na naturalną mikroflorę przewodu pokarmowego [14].

Skuteczność aksetylu cefuroksymu w leczeniu zapalenia zatok jest porównywalna do zastosowania amoksycyliny z kwasem klawulanowym [15].

Głównym celem stosowania *leków obkurczających błonę śluzową* jest przywrócenie drożności ujść zatok przynosowych i jednocześnie ułatwienie odpływu zalegającej wydzieliny. Zastosowanie znajdują tu zarówno leki podawane ogólnoustrojowo, np. *pseudoefedryna*, jak i leki miejscowe, aplikowane donosowo, np. *ksylometazolina*.

Leki mukolityczne wpływają na upłynnienie zalegającej wydzieliny, ułatwiając jej ewakuację do jam nosowych. Podawane mogą być ogólnie i miejscowo.

Spośród leków przeciwzapalnych stosowanych w leczeniu zapalenia zatok szczególną rolę odgrywają *glikokortykosteroidy (GKS) donosowe*. Umożliwiają one ograniczenie stanu zapalnego, a tym samym zmniejszenie obrzęku błony śluzowej i produkcji wydzieliny. U chorych z atopią, u których zapalenie zatok ma podłoże alergiczne, zastosowanie GKS donosowych przynosi najlepsze efekty. Jak dotąd nie ustalono dokładnych zaleceń dotyczących stosowania GKS donosowych w przypadku ostrego zapalenia zatok. Według polskich rekomendacji postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego, opublikowanych w 2010 r., rekomendacja dotycząca zastosowania donosowych GKS w ostrym zapaleniu zatok zakwalifikowana jest

jako kategoria B1. Oznacza to, iż występują umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie takiego postępowania, jednocześnie dowody pochodzą z więcej niż jednego badania naukowego z randomizacją i kontrolowanym.

Natomiast w przypadku przewlekłego zapalenia zatok GKS znajdują zastosowanie, gdy tej chorobie towarzyszy eozynofilia, chory jest przygotowywany do leczenia operacyjnego oraz jako element radykalnego leczenia zachowawczego [16,17].

Należy także pamiętać, iż istotną dolegliwością towarzyszącą zapaleniu zatok jest ból, dlatego w przypadku jego wystąpienia powinno się podejmować adekwatną *terapię przeciwbólową*.

W przypadku niepowodzenia leczenia zachowawczego możliwe jest podjęcie *leczenia zabiegowego*.

Do technik inwazyjnych zalicza się punkcję terapeutyczną zatok, umożliwiającą ewakuację patologicznej wydzieliny oraz aplikację leków dozatokowo, a także metody chirurgiczne. Spośród metod chirurgicznych często stosowana jest czynnościowa mikrochirurgia wewnątrznosowa zatok przynosowych. Kiedy zabiegi mikrochirurgiczne są nieefektywne, zastosowanie znajduje leczenie operacyjne z dostępu zewnętrznego.

W profilaktyce ostrego bakteryjnego zapalenia zatok przynosowych wykorzystuje się *szczepionki bakteryjne*. Niedawno na rynku pojawiły się szczepionki nieswoiste, mające na celu pobudzenie układu odpornościowego poprzez stymulację poliwalentnym wyciągiem bakteryjnym, zawierającym lizat gatunków takich jak: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella* (d. *Neisseria*) *catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella ozaenae*.

Zastosowanie nieswoistych szczepionek bakteryjnych może być ciekawą metodą

profilaktyki zakażeń bakteryjnych i/lub wirusowych (tj. przeziębienia i grypy), nie tylko zapalenia zatok, ale także ostrego i przewlekłego zapalenia oskrzeli, anginy, zapalenia gardła, zapalenia migdałków, zapalenia krtań, nieżyty nosa i zapalenia gardła [18].

Podsumowanie

Podsumowując, w terapii zapalenia zatok przynosowych podstawę leczenia stanowi leczenie zachowawcze, a dopiero jego niepowodzenie może być wskazaniem do interwencji chirurgicznej.

Przypadki ostrego zapalenia zatok trwające do 10 dni mogą być leczone jedynie objawowo, jeśli natomiast u pacjenta występuje ciężki przebieg zakażenia, wskazuje to na występowanie nadkażenia bakteryjnego i wymaga zastosowania antybiotykoterapii.

Piśmiennictwo:

1. Dzierżanowski D., Jurkiewicz D., Zieliński-Jurkiewicz B. Zakażenia w otolaryngologii. Wyd 1. Alfa Medica Press, Bielsko-Biała 2002, ss. 80-107.
2. Otolaryngologia praktyczna tom 1, Grzegorz Janczewski, Via Medica, Gdańsk 2007, wyd.1; str. 307-321.
3. Sawicki W. Histologia: podręcznik dla studentów. Wyd. V (dodruk). Warszawa 2009. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, s. 449.
4. Krzeski A., Gromek A. Zapalenia zatok przynosowych. Wyd.1, Via Medica, Gdańsk 2008, ss. 17-21.
5. Wanyura H., Elias M. Kompleks ujściowo-przewodowy w patomechanizmie zębopochodnych zapaleń zatok szczękowych, Czas Stomatol 2009; 62(9): 735-750.
6. Janczewski G. Otolaryngologia praktyczna tom 1. Wyd. 1, Via Medica, Gdańsk 2007, ss. 307-321.
7. Krzeski A., Gromek A. Zapalenia zatok przynosowych. Wyd. 1, Via Medica, Gdańsk 2008, ss. 109-120.
8. Kuthan R. Antybiotykoterapia zakażeń układu oddechowego z uwzględnieniem aktualnych wytycznych. Gabinet Prywatny 2013; 20(3): 33-46.
9. Kuthan R. Zastosowanie amoksyliny z kwasem klawulanowym w przypadkach klinicznych. Lek w Polsce 2014; 24(2): 15-26.
10. <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/RekomendacjeA42009.pdf>
11. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoints tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1, 2013. <http://www.eucast.org>
12. Smith M., Williams P., Weinberg S. i wsp. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. Pediatrics 2013; 132(1): e262-e280.
13. Chow A., Benninger M., Brook I. i wsp. IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. Clin Infect Dis 2012; 54(8): e72-e112. doi: 10.1093/cid/cir1043.
14. Kuthan R. Cefalosporyny II generacji: cefuroksym sodu i aksetyl cefuroksymy w praktyce lekarskiej. Lek w Polsce 2014; 24(03): 6-20.
15. Lari A.R., Alinejad F., Alaghebandan R. i wsp. Infez Med 2012; 20(4): 251-255.
16. Kuthan R. Epidemiologia, immunologia i leczenie alergicznego nieżyty nosa. Lek w Polsce 2014; 24(7/8): 6-13.
17. Kuthan R. Glikokortykosteroidy w leczeniu polipów nosa. Gabinet Prywatny 2014; 21(04): 5764.
18. Kuthan R.T., Kuthan R.H. Zastosowanie nieswoistych szczepionek bakteryjnych jako immunostymulacji tkanki limfatycznej układu oddechowego u dzieci. Lek w Polsce 2014; 24(9/8): 35-43.

dr n. med. Robert Kuthan
ruthan@yahoo.com