

**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu**

**OCENA NADREAKTYWNOŚCI BŁONY ŚLUZOWEJ
NOSA U CHORYCH NA ATOPOWE ZAPALENIE
SKÓRY Z IgE – ZALEŻNĄ ALERGIĄ
POWIETRZNOPOCHODNĄ**

Alicja Magdalena KOWZAN - KORMAN

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych
Promotor: prof. dr hab. n. med. Magdalena Czarnecka – Operacz**

**Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Poznań 2010

Pracę dedykuję Marcinowi

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY	6
1.0. WSTĘP.....	7
1.1. Atopowe zapalenie skóry.....	7
1.1.1. Atopowe zapalenie skóry – definicja i podział.....	7
1.1.2. Etiopatogeneza atopowego zapalenia skóry.....	8
1.1.3. Aktualne możliwości leczenia atopowego zapalenia skóry.....	13
1.1.3.1. Postępowanie profilaktyczne.....	14
1.1.3.2. Leczenie miejscowe.....	14
1.1.3.3. Leczenie ogólne.....	16
1.1.3.4. Immunoterapia swoista.....	16
1.2. Alergiczny nieżyt nosa.....	19
1.2.1. Alergiczny nieżyt nosa – definicja i podział.....	19
1.2.2. Etiopatogeneza alergicznego nieżytu nosa.....	21
1.2.3. Obraz kliniczny alergicznego nieżytu nosa.....	23
1.2.4. Diagnostyka alergicznego nieżytu nosa.....	26
1.2.5. Aktualne możliwości leczenia alergicznego nieżytu nosa.....	31
2.0. CEL PRACY.....	35
3.0. MATERIAŁ.....	36
3.1. Charakterystyka grupy chorych na atopowe zapalenie skóry z IgE-zależną alergią powietrznopochodną.....	36
3.2. Charakterystyka grupy chorych na alergiczny nieżyt nosa.....	37
3.3. Charakterystyka grupy kontrolnej.....	37
4.0. METODY.....	38
4.1. Ocena stanu klinicznego chorych na atopowe zapalenie skóry.....	38
4.2. Badania alergologiczne.....	40
4.3. Test prowokacji donosowej (TPD).....	44
4.3.1. Ocena wyniku TPD na podstawie skali punktowej wg Bousquet'a.....	45
4.3.2. Rynomanometria aktywna przednia.....	46
4.4. Analiza statystyczna.....	47
5.0. WYNIKI.....	48
5.1. Wyniki oceny stanu klinicznego chorych na AZS (grupa 1) oraz grupy chorych na AZS i ANN (grupa 2b).....	48

5.2. Wyniki badań alergologicznych w grupie chorych na AZS (grupa 1) oraz w grupie chorych na ANN (grupy 2a i 2b).....	50
5.2.1. Wyniki skórnych testów punktowych.....	50
5.2.2. Wyniki oznaczeń poziomu cIgE w surowicy krwi chorych na AZS, ANN oraz w grupie kontrolnej.....	52
5.2.3. Wyniki oznaczeń poziomu asIgE w surowicy krwi chorych na AZS, ANN oraz w grupie kontrolnej.....	54
5.3. Wyniki oceny oporu dróg nosowych dla przepływającego powietrza (NAR – Nasal Airway Resistance).....	56
5.3.1. Wyniki oceny oporu dróg nosowych dla przepływającego powietrza (NAR – Nasal Airway Resistance) przed prowokacją.....	56
5.3.2. Ocena różnicy wzrostów oporu dróg nosowych dla przepływającego powietrza (NAR) w badanych grupach po prowokacji.....	58
5.4. Ocena stanu klinicznego pacjentów po prowokacji na podstawie systemu punktowego według Bousquet'a.	64
5.5. Wyniki oceny zależności pomiędzy badanymi parametrami klinicznymi oraz różnicą wzrostu oporów dla przepływającego powietrza (NAR) po prowokacji.....	66
5.6. Wyniki oceny zależności pomiędzy nasileniem stanu zapalnego skóry ocenianego w skali W-AZS i EASI a stopniem reakcji po teście prowokacji donosowej ocenianym na podstawie systemu punktowego według Bousquet'a.....	75
5.7. Wyniki oceny zależności pomiędzy badanymi parametrami nasilenia stanu zapalnego skóry (W-AZS, EASI) a poziomem cIgE w surowicy krwi badanych populacji.....	79
6.0. DYSKUSJA.....	84
6.1. Omówienie wyników badania podmiotowego i przedmiotowego chorych na AZS.	84
6.2. Omówienie wyników badań alergologicznych w analizowanych grupach.....	87
6.3. Wyniki oceny oporu dróg nosowych dla przepływającego powietrza (NAR).....	93
6.4. Wyniki oceny stanu klinicznego pacjentów po prowokacji na podstawie systemu punktowego według Bousquet'a.	96
6.5. Omówienie wyników zależności pomiędzy badanymi parametrami klinicznymi u chorych na AZS a różnicą wzrostu oporów dla przepływającego powietrza (NAR) po prowokacji oraz pomiędzy badanymi parametrami	

klinicznymi u chorych na AZS a stanem klinicznym pacjentów po prowokacji ocenianym na podstawie systemu punktowego według Bousquet'a.....	97
6.6. Omówienie wyników zależności pomiędzy badanymi parametrami stanu klinicznego chorych na AZS a poziomem całkowitego IgE w surowicy krwi tych chorych.....	102
7.0 WNIOSKI.....	104
8.0 STRESZCZENIE.....	105
9.0 PIŚMIENNICTWO.....	106

WYKAZ ZKRÓTÓW STOSOWANYCH W PRACY

- asIgE – alergenowo swoiste przeciwciała w klasie immunoglobuliny E
- AZS – atopowe zapalenie skóry
- ANN – alergiczny nieżyt nosa
- CD (cluster of differentiation) – grupa różnicowania (tym symbolem i odpowiednią liczbą oznaczone są struktury powierzchniowe, głównie leukocytów)
- EASI – Eczema Area and Severity Index
- EDC (epidermal differentiation complex) – zespół genów nazywany kompleksem naskórkowego różnicowania
- FcεRI – receptor o wysokim powinowactwie dla fragmentu Fc immunoglobuliny E (high affinity IgE receptor)
- GKS - glikokortykosteroidy
- Ig – immunoglobulina
- IL – interleukina
- IFN – interferon
- KL – komórka Langerhansa
- NAR (Nasal Airway Resistance) – opór dróg nosowych dla przepływającego powietrza
- NARB (Nasal Airway Resistance) – opór dróg nosowych dla przepływającego powietrza wg metody Broms'a
- SIT (specific immunotherapy) – immunoterapia swoista
- STP – skórne testy punktowe
- SB – skala Bousquet'a
- Th (helper) – limfocyty T pomocnicze
- TPD – test prowokacji donosowe
- W-AZS – punktowy wskaźnik oceny stanu klinicznego chorych na atopowe zapalenie skóry

1.0 WSTĘP

W 2006 roku upłynęło 100 lat od wprowadzenia pojęcia alergologia (58). Po raz pierwszy określenie to pojawiło się w artykule autorstwa Clemensa von Pirqueta (1874-1929) opublikowanym w roku 1906, na łamach Münchener Medizinische Wochenschrift, w tomie 53, pod tytułem „Allergie” (58). Był to zarazem moment wyodrębnienia i tworzenia się specjalności jaką jest alergologia. Określenie alergologia jest złożeniem dwóch greckich słów: allos – zmieniony i ergon – reakcja. Z kolei pojęcie „atopia” zostało wprowadzone w 1923 roku przez Coca i Cooke’a do określenia chorób takich jak astma, alergiczny nieżyt nosa i atopowe zapalenie skóry (29). Pojęcie atopii pochodzi z języka greckiego, w którym „atopos” oznacza „dziwny” (111). Kolejnym przełomowym krokiem w rozwoju alergologii stało się odkrycie w roku 1967 immunoglobuliny E (IgE) przez małżeństwo Ishizaków oraz Johanssona i Bennicha (75). Niektórzy autorzy żartobliwie nazywali tę moment „przemianą z brzydkiego kaczątka w łabędzia”, gdyż od tego momentu alergologia stała się cenioną odrębną dziedziną immunologii klinicznej (75). To odkrycie pozwoliło na określenie terminem atopii, genetycznie uwarunkowanej skłonności do nadmiernej i niekontrolowanej produkcji immunoglobuliny IgE, która jest zaangażowana w reakcjach alergicznych typu natychmiastowego w odniesieniu do zewnątrzpochodnych alergenów środowiskowych (29).

1.1. Atopowe zapalenie skóry.

1.1.1. Atopowe zapalenie skóry – definicja i podział.

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest zapalną dermatozą świądową, charakteryzującą się przewlekłym i nawrotowym przebiegiem, w której proces chorobowy dotyczy naskórka i skóry właściwej. Charakteryzuje się typową lokalizacją i morfologią zapalnych zmian skórnych, silnym świądem oraz częstym współistnieniem innych chorób atopowych u pacjenta i jego rodziny (109).

Atopowe zapalenie skóry podzielić można na dwa typy: alergiczny (zewnątrzpochodny) i niealergiczny (wewnątrzpochodny), a podstawę do tego podziału stanowi surowiczy poziom IgE. Podwyższony poziom całkowity IgE (cIgE) w surowicy krwi chorych na AZS stwierdza się w większości przypadków. Istnieje jednak pewien odsetek chorych (15-20%), u których poziomy cIgE utrzymują się w

granicach normy i ta grupa chorych zaliczana jest do niealergicznego typu AZS. Pacjenci chorujący na typ alergiczny prezentują także wysokie stężenia antygenowo swoistych IgE (asIgE), w przeciwieństwie do chorych na typ niealergiczny (29,30).

W 1998 roku została opublikowana „Europejska Biała Księga Alergii”. Dokument ten porusza niezwykle istotny problem niepokojącego wzrostu częstości występowania chorób alergicznych w Europie (29). Z badań prowadzonych przez Schultz Larsena w latach 1991-1992 wynika, że w ostatnich latach wyraźnie wzrosła częstość występowania AZS u dzieci w okresie do 7 r.ż., a ogólna częstość występowania wynosi 10-12% (w populacji europejskiej), z pewną przewagą płci żeńskiej w porównaniu z płcią męską (stosunek 1:1,4). Dawniej AZS kojarzono jedynie z okresem wczesnodziecięcym lub dziecięcym, spodziewając się ustąpienia objawów chorobowych wraz z wiekiem pacjenta. Obecnie wiemy już, że objawy AZS mogą utrzymywać się poza okresem pokwitania aż u 45-60% ogółu przypadków, a poza tym coraz częściej obserwuje się objawy atopii ze strony górnych i dolnych dróg oddechowych, które dołączają w przebiegu AZS i stanowią zwykle poważny problem terapeutyczny. Zjawisko to dotyczy około 40-60% chorych na AZS i zdecydowanie niekorzystnie wpływa na kondycję zdrowotną całego społeczeństwa (29). Powyższe dane dowodzą, że AZS i towarzyszące mu inne choroby z kręgu atopii (astma atopowa, alergiczny nieżyt nosa) będą stanowić poważny problem zdrowotny dla dzieci oraz młodych dorosłych urodzonych po roku 1980 (29,30). Stąd niezwykle istotna jest prawidłowa diagnostyka AZS oraz skuteczne, bezpieczne i jak najwcześniej wdrożone leczenie (29).

1.1.2. Etiopatogeneza atopowego zapalenia skóry.

Już od dawna wiadomo, że podłożem do rozwoju zarówno AZS, jak i innych chorób atopowych, jest predyspozycja genetyczna oraz rozmaite czynniki środowiskowe.

Od wielu lat trwają badania nad genetycznymi uwarunkowaniami atopii, w tym także atopowego zapalenia skóry. Obecnie dobrze udokumentowany jest pogląd, że choroba ta dziedziczy się wielogenowo (126). Nie ma pojedynczego genu warunkującego wystąpienie atopii. Poszczególne fazy reakcji alergiczno-zapalnej są uwarunkowane genetycznie. Szczegółowym analizom są aktualnie poddawane geny warunkujące działanie enzymów, mediatorów i innych białek, które biorą udział w

reakcji alergicznej, między innymi gen kodujący IL-4, IL-4R, FcεRI, IL-13R, receptor dla lipopolisacharydu. Ze szczególnym zainteresowaniem analizowane są geny kodujące receptory dla IgE oraz geny receptorów dla limfocytów T (30).

Bardzo istotny z klinicznego punktu widzenia jest dodatni wywiad rodzinny obserwowany u blisko 60-70% chorych na AZS. Ryzyko wystąpienia choroby atopowej u dzieci wynosi 50%, gdy jeden z rodziców jest dotknięty atopią, natomiast gdy choroba dotyczy obojga rodziców ryzyko wzrasta do ponad 75%. Interesującym zjawiskiem jest matczyne piętno genowe, które wiąże się ze zwiększonym ryzykiem dziedziczenia ze strony matki niż ojca. Wyjaśnienie tej teorii znajduje się m.in. w modyfikacji odpowiedzi immunologicznej w okresie życia płodowego lub w okresie karmienia piersią (30).

Na wystąpienie i przebieg kliniczny AZS mają również wpływ różnego rodzaju czynniki środowiskowe. Bez wątplenia zalicza się do nich klimat, który warunkuje rozwój charakterystycznej dla danego obszaru geograficznego fauny i flory, a to z kolei wpływa na rodzaj alergenów pokarmowych i powietrzno pochodnych, na które narażony jest organizm człowieka (29). Zanieczyszczenie środowiska jest kolejnym niezwykle ważnym czynnikiem mającym wpływ na występowanie i przebieg chorób atopowych. Przyczynia się ono do niszczenia naturalnych mechanizmów obronnych organizmu ludzkiego, w tym także bariery ochronnej skóry, ułatwiając tym samym penetrację potencjalnych alergenów do ustroju człowieka (29). Do toksycznych czynników środowiskowych zaliczamy ozon, formaldehyd, dwutlenek siarki, tlenki azotu oraz nadal powszechny w użyciu tytoń (38). Ozon wywołuje uszkodzenie nabłonka oddechowego i nadreaktywność oskrzeli oraz zalicza się do czynników powodujących tzw. „priming” czyli ułatwianie i nasilanie objawów alergizacji. Ozon wpływa na wzrost poziomu cIgE u osób atopowych (38). Wraz z rozwojem cywilizacji poważnym czynnikiem toksycznym stały się spaliny silników Diesla. Stanowią one agregaty sferyczne mogące na swojej powierzchni przenosić pyłki, a także są fagocytowane przez makrofagi, naciekają węzły chłonne całego układu oddechowego oraz mają aktywność adjuwantową. Dwutlenek siarki należy do czynników najsilniej drażniących drogi oddechowe (38).

Niestety nadal powszechnie występującym składnikiem zanieczyszczającym nasze „środowisko” jest dym tytoniowy. Wiadomo już, że u dzieci matek palących

papierosy stwierdza się podwyższony poziom cIgE (już we krwi pępowinowej), który jest także znamienne wyższy u samych palaczy czynnych i biernych. Zalicza się również do czynników wywołujących nadreaktywność błony śluzowej nosa oraz oskrzeli (38).

Istotne znaczenie w kontekście alergologicznym mają także wszelkie źródła alergenów bezpośrednio w środowisku domowym (roztocze kurzu domowego, pleśnie, zwierzęta domowe), a co się z tym wiąże, również warunki życia domowego – dywany, wykładziny podłogowe, pluszowe zasłony, ogrzewanie centralne, wentylacja, klimatyzacja, wilgotność, obecność zwierząt domowych. Wszystkie powyższe czynniki niewątpliwie wpływają na zwiększenie ryzyka wystąpienia AZS u osób predysponowanych (29).

W etiopatogenezę AZS jest zaangażowanych wiele czynników, które powiązane są zarówno między sobą, jak i z otaczającym środowiskiem w sieć swoistych zależności. Spośród nich wymienić należy czynniki metaboliczne, infekcyjne oraz neuroendokryne. Jednak zdecydowanie kluczową rolę w tym procesie odgrywają zaburzenia immunologiczne. Chorzy na AZS cechują się genetycznie uwarunkowaną skłonnością do nadprodukcji IgE w odpowiedzi na różne alergeny powietrzno pochodne i pokarmowe, co podkreśla udział nadwrażliwości typu I w tym procesie. Jak już wcześniej wspomniano, dla większości chorych na AZS charakterystyczny jest podwyższony poziom cIgE w surowicy krwi oraz wzmożona ekspresja FcεR1, natomiast u około 20% pacjentów nie udaje się potwierdzić IgE-zależnego podłoża schorzenia (29,30).

Jedno z podstawowych zaburzeń immunologicznych w przebiegu AZS dotyczy równowagi w zakresie funkcji limfocytów T. Początkowe obserwacje wykazywały zwiększony stosunek limfocytów T helper (CD4) w odniesieniu do limfocytów T supresorowych (CD8), przy czym zaburzeniom tym towarzyszyła obniżona częstość występowania komórek CD8 oraz nieprawidłowa funkcja limfocytów cytotoksycznych (30). Aktualnie podkreśla się zróżnicowanie profilu wydzielania cytokin przez limfocyty pomocnicze w przypadku ostrych i przewlekłych zmian skórnych w AZS. W obrębie ostrozapalnych zmian dominują limfocyty Th2, a wydzielane przez nie cytokiny (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) sprzyjają rozwojowi nadwrażliwości typu I za pośrednictwem wpływu na wytwarzanie przeciwciał IgE i powstawanie komórek tucznych. Następnym etapem jest progresja w kierunku mieszanego profilu cytokinowego Th1/Th2, aż w końcu dochodzi do

powstania przewlekłych zmian skórnych, którym towarzyszy przewaga limfocytów Th1. Komórki Th1 wytwarzają IL-2 oraz IFN- γ i odgrywają istotną rolę we wspomaganie odpowiedzi typu komórkowego (29,30). Reasumując, w etiopatogenezie atopowego zapalenia skóry biorą udział czynniki immunologiczne związane z I i IV mechanizmem reakcji alergicznej (wg klasyfikacji Gella i Coombsa). IgE bierze udział w patomechanizmie AZS na drodze bezpośredniego uwalniania histaminy (mechanizm typu natychmiastowego) w odpowiedzi na alergeny pokarmowe i powietrzno pochodne oraz na drodze prezentacji alergenu limfocytom T przez komórki Langerhansa (KL) przy udziale asIgE (30). Alergeny powietrzno pochodne oraz pokarmowe, przeciwko którym powstały asIgE mogą być prezentowane limfocytom Th2 za pośrednictwem KL, dzięki obecności receptorów Fc ϵ R1 (o wysokim powinowactwie do IgE), obecnych na ich powierzchni IgE swoiście rozpoznających te alergeny (46).

Omawiając patomechanizm AZS nie można pominąć czynników wewnątrzpochodnych warunkujących rozwój i przebieg schorzenia. Są wśród nich zaburzenia biochemiczne i czynnościowe skóry, zaburzenia ilości nienasyconych kwasów tłuszczowych, które prowadzą do zwiększonej przeznaskórkowej utraty wody, a w konsekwencji do nadmiernej suchości i świądu skóry (29). Podkreśla się także znaczącą rolę czynników neurogennych w patogenezie stanu zapalnego skóry oraz ścisły związek pomiędzy działaniem obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego, jak również układu endokrynnego i immunologicznego (109,115,116).

W ostatnich latach duże zainteresowanie wśród naukowców wzbudził problem zaburzeń różnicowania komórek naskórka w rozmaitych dermatozach zapalnych takich, jak łuszczyca, rybia łuska czy atopowe zapalenie skóry. Na chromosomie 1q21 zlokalizowany jest zespół genów nazwany kompleksem naskórkowego różnicowania (epidermal differentiation complex – EDC). Kodują one białka, które pełnią ważną rolę w terminalnym różnicowaniu komórek naskórka takich jak filagryna, lorikryna, białko S100 i inne. Do dziś zidentyfikowano przynajmniej 45 genów wchodzących w skład EDC. W etiopatogenezie AZS istotne są dwie mutacje w genie kodującym filagrynę: R501X oraz 2282del4. Co ciekawe, ekspresja genu filagryny jest obserwowana w przedsionku nosa, ale nie w obrębie błony śluzowej nosa ani w obrębie płuc (100). Według danych literaturowych pochodzących z Holandii mutacja genu filagryny jest związana zarówno z AZS, jak i z wypryskiem nie atopowym, które rozpoczynają się w pierwszym roku życia.

Ponadto powyższa mutacja w powiązaniu z AZS w pierwszym roku życia jest związana z późniejszym rozwojem astmy i alergicznego nieżytu nosa, co jest przykładem marszu alergicznego. Ci sami badacze poczynili także ciekawą obserwację, a mianowicie, że ekspozycja na alergeny kota nasila efekt mutacji genu filagryny na rozwój AZS oraz uczulenia (100). Inni autorzy podkreślają, że nie stwierdza się mutacji genu filagryny u osób chorych na astmę oskrzelową i/lub alergiczny nieżyt nosa, u których nie obserwowano cech AZS. Na tej podstawie można wnioskować, że to właśnie defekt bariery naskórkowej jest odpowiedzialny za pierwotną alergizację w AZS oraz za rozwój kolejnych chorób atopowych (astmy i/lub alergicznego nieżytu nosa), czyli marszu alergicznego (51).

U osoby obciążonej atopią należy brać pod uwagę wystąpienie tzw. marszu alergicznego oraz związanego z nim „cyklu życiowego alergii” (38). Objawy choroby alergicznej przebiegają w sposób trójfazowy, jest to początkowa faza utajonego narastania, potem następuje okres manifestacji narządowej oraz faza utajenia (38). W związku z powyższym postawienie właściwego rozpoznania we wczesnym okresie życia dziecka może być trudne. Pojęcie marszu alergicznego wiąże się z odmienną manifestacją narządową choroby atopowej w zależności od wieku. I tak, od urodzenia do 6 miesiąca życia obserwuje się głównie objawy żołądkowo-jelitowe, jednak mogą pojawiać się również zmiany skórne. W okresie od 7 do 12 miesiąca życia dominują objawy wyprysku niemowlęcego, ale mogą jeszcze także występować objawy żołądkowo-jelitowe. Pomiędzy 2 a 3 rokiem życia u części dzieci mogą wystąpić objawy astmy wczesnodziecięcej (około 80% dzieci zapada na nią przed ukończeniem 5 roku życia). W okresie od 4 do 7 r.ż. pojawiają się objawy alergicznego nieżytu nosa, dla którego jednak szczyt rozpoznań przypada na wiek młodzieńczy. W okresie od 8 do 14 roku życia zwykle współistnieją już astma i alergiczny nieżyt nosa (38). Na podkreślenie zasługuje też fakt, że poszczególne choroby atopowe również mają swój „marsz”. Objawy astmy oskrzelowej w około połowie przypadków (55%), zanikają w okresie dojrzewania i po ukończeniu 20 roku życia, u części chorych są mniej uciążliwe i tylko u około 10% chorych astma ma ciężki przebieg. Prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji wiąże się ściśle z ciężkością przebiegu astmy, przy czym należy zaznaczyć, że u wielu osób chorujących na astmę, pomimo remisji w okresie dojrzewania, obserwuje się nadreaktywność oskrzeli, której nie towarzyszą jednak typowe napady duszności (38). Według danych literaturowych u około 50% chorych na astmę z

długoterminową poprawą dojdzie do ponownego pogorszenia stanu klinicznego pomiędzy 30 a 69 rokiem życia. Po 30 roku życia istnieje już bardzo niewielka szansa na uzyskanie samoistnej remisji astmy atopowej (38). Jak wynika z powyższych rozważań, choroba alergiczna, niezależnie od swej manifestacji narządowej jest schorzeniem przewlekłym, a dolegliwości towarzyszą osobom dotkniętym atopią od wczesnego dzieciństwa aż do starości. W konsekwencji istnienia zjawiska marszu alergicznego, objawy kliniczne dotyczą jednocześnie lub kolejno kilku narządów.

Powstało wiele prac mających na celu dokładne zbadanie zjawiska marszu alergicznego oraz licznych powiązań pomiędzy chorobami atopowymi. Dowiedziono, że uczulenie dające objawy ze strony dróg oddechowych, powoduje wzrost stężenia antygenowo swoistych IgE oraz wzrost liczby eozynofili we krwi obwodowej. Stymulacja szpiku kostnego do zwiększonego wytwarzania eozynofili wzrasta gwałtownie po kontakcie alergenu z błoną śluzową dróg oddechowych, co wskazuje na ogólnoustrojowy charakter tego procesu (112). Koncepcję ogólnoustrojowego charakteru choroby alergicznej oraz marszu alergicznego próbowano wyjaśnić na mysim modelu AZS. Zapalnym zmianom skórnym o charakterze alergicznym towarzyszył podwyższony poziom surowiczego stężenia cIgE. U tych myszy rozwinęły się objawy nadreaktywności oskrzeli oraz oskrzelowa eozynofilia pomimo braku ekspozycji dróg oddechowych na alergen. Powyższe zjawiska są dowodem, że choroba alergiczna jest reakcją ogólnoustrojową, a nie tylko lokalną odpowiedzią danego narządu (skóry, górnych lub dolnych dróg oddechowych) powstałą w wyniku kontaktu z uczulającym alergenem (112). W badaniach długoterminowych udowodniono, że bardziej agresywne leczenie AZS w okresie wczesnodziecięcym zmniejsza ryzyko wystąpienia astmy i alergii w wieku późniejszym (109).

1.1.3. Aktualne możliwości leczenia atopowego zapalenia skóry.

Choroby z kręgu atopii znacznie obniżają komfort życia pacjenta, powodują duże straty moralne i materialne, wymagają stosowania uciążliwej profilaktyki alergenowej, diety oraz wieloletniego leczenia (38). Dlatego tak istotne jest właściwe leczenie chorób alergicznych mające na celu przede wszystkim niedopuszczenie do

objęcia kolejnych narządów i układów procesem chorobowym, a tym samym uniknięcie późniejszych ciężkich i nieodwracalnych powikłań.

W leczeniu pacjentów prezentujących objawy AZS uwzględnić należy trzy podstawowe kierunki, jakimi są postępowanie profilaktyczne, leczenie miejscowe oraz leczenie ogólne. Bardzo istotną rolę odgrywa także edukacja pacjentów oraz ich rodzin w zakresie podstawowych informacji dotyczących AZS, czynników prowokujących zaostrzenia. Bardzo ważnym zagadnieniem jest też wybór odpowiedniego zawodu. W wielu wypadkach pomocna zarówno dla pacjenta, jak i często dla członków rodzin, okazuje się interwencja psychologa (29).

1.1.3.1. Postępowanie profilaktyczne.

Postępowanie profilaktyczne obejmuje profilaktykę pierwotną, wtórną oraz dodatkową. Profilaktyka pierwotna obejmuje karmienie naturalne noworodków i niemowląt przynajmniej do 4 m.ż., stosowną dietę matek karmiących, a następnie opóźnione i stopniowe rozszerzanie diety dziecka, a także ograniczenie ekspozycji na silne alergeny powietrzno pochodne. Pierwotna profilaktyka dotyczy dzieci, które są obciążone ryzykiem rozwoju atopii ale nie prezentują jeszcze objawów chorobowych (29). Profilaktyka wtórna dotyczy pacjentów prezentujących wczesne objawy chorobowe. Obejmuje ona kontrolę ekspozycji organizmu chorego na szkodliwe czynniki środowiskowe, prewencyjną farmakoterapię, zapobieganie nadkażeniom oraz rozważenie włączenia immunoterapii swoistej (SIT- specific immunotherapy) (29). Profilaktyka dodatkowa obejmuje osoby z przewlekłymi objawami chorobowymi. Ma za zadanie zapobiegać dodatkowym problemom zdrowotnym, które związane są z chorobą alergiczną, a realizowana jest poprzez edukację i rehabilitację chorych oraz ich rodzin (29). Znaczenie działań profilaktycznych jest często niedoceniane zarówno przez lekarzy jak i pacjentów, a jest to jeden z podstawowych elementów leczenia, który ponadto może wpłynąć na ograniczenie rozwoju objawów chorobowych ze strony innych narządów poza skórą (29).

1.1.3.2. Leczenie miejscowe.

Jednym z podstawowych problemów, jakie niesie ze sobą skóra atopowa jest wyraźnie zaznaczona jej suchość. Dlatego podstawowym wyzwaniem w leczeniu

miejscowym jest odpowiednie nawilżanie i natłuszczenie skóry środkami miejscowymi o pH 5,5 w postaci emulsji, kremów oraz maści. Dzięki swym właściwościom nawilżającym pomagają one kontrolować świąd skóry i zmniejszają konieczność stosowania miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych. W okresie zaostrzeń zmian skórnych może dochodzić do zakażeń bakteryjnych, co wymaga okresowego włączenia antybiotykoterapii miejscowej (29).

Podstawowe znaczenie w opanowaniu stanu zapalnego skóry w przebiegu AZS mają nadal miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe (GKS). Są to leki skuteczne i względnie bezpieczne, pod warunkiem, że dobrano odpowiednią siłę działania leku oraz jest on stosowany odpowiednio krótko. Zalecając miejscowe preparaty GKS należy pamiętać o ich działaniach ubocznych, jakimi są: zaniki skórne, teleangiektazje, odbarwienia lub przebarwienia skóry, nadmierne owłosienie, trądzik posterydowy, rozstępy skórne itp. Podczas długotrwałego stosowania silnych miejscowych preparatów GKS w skrajnych przypadkach dojść może do supresji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz rozwoju osteoporozy (29). W danych literaturowych pojawia się pojęcie fobii kortykosteroidowej (18). Pojęcie to definiuje obawy ze strony pacjentów lub ich rodzin przed zastosowaniem miejscowych GKS, a wynika z niewłaściwej informacji udzielonej chorym na temat działań niepożądanych oraz siły działania wyżej wymienionych leków.

W celu zminimalizowania ryzyka działań ubocznych powyższych leków zaleca się stosowanie preparatów GKS o najmniejszej sile działania, która jest wystarczająca do uzyskania oczekiwanej poprawy stanu klinicznego chorych na AZS (29).

Pimekrolimus i takrolimus stanowią nową generację leków miejscowych o działaniu immunomodulującym, przede wszystkim przeciwzapalnym (44). Leki te zaliczane są do grupy inhibitorów kalcyneuryny, gdyż działają poprzez łączenie się z makrofiliną 12, co w konsekwencji prowadzi do hamowania kalcyneuryny. Dochodzi do zablokowania transkrypcji cytokin, produkowanych zarówno przez limfocyty Th1 (IL-2, IFN-gamma), jak i Th2 (IL-4, IL-10). Leki te wywierają również wpływ na komórki tuczne poprzez hamowanie produkcji cytokin i uwalniania mediatorów pozapalnych. Ponadto takrolimus, w przeciwieństwie do pimekrolimusu, upośledza funkcjonowanie komórek Langerhansa. Z kolei zaletą pimekrolimusu jest jego większa lipofilność, a tym samym większe powinowactwo do skóry i mniejsze ryzyko wchłaniania do krążenia (44). Dotychczasowe badania kliniczne podkreślają dobry profil bezpieczeństwa leczenia preparatem pimekrolimusu i takrolimusu. Nie

powodują one typowych dla przewlekłej miejscowej kortykosteroidoterapii działań niepożądanych. Dlatego są one zalecane do stosowania u dzieci oraz na obszary skóry, takie jak twarz i fałdy skóry, gdzie miejscowe stosowanie preparatów GKS wiązałoby się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (44, 109).

1.1.3.3. Leczenie ogólne.

W leczeniu ogólnym AZS znajdują zastosowanie środki przeciwhistaminowe, przeciwzapalne, przeciwświądowe i uspokajające.

Leki przeciwhistaminowe działają poprzez zmniejszenie nasilenia świądu skóry w efekcie blokowania receptorów H1. Niektóre z nich cechują się także działaniem anksjolitycznym i łagodzą objawy świądowe dzięki efektowi sedacji (29). Ponadto leki przeciwhistaminowe II generacji poza działaniem przeciwhistaminowym, wywierają także efekt przeciwzapalny (30).

Obecnie stosowanie GKS w postaci ogólnej jest kontrowersyjne i zalecane tylko w leczeniu chorych na AZS w wyjątkowo ciężkim stanie klinicznym, na przykład w erythrodermii. Według nowszych doniesień literaturowych zaleca się zastąpienie GKS podawanych ogólnie cyklosporyną A. Zalicza się ona do silnych leków immunosupresyjnych. Cyklosporyna A wpływa pierwotnie na limfocyty T poprzez supresję transkrypcji cytokin. Wiąże ona białko wewnątrzkomórkowe – cyklofilinę i w ten sposób hamuje kalcyneurynę, która z kolei jest konieczna do inicjacji transkrypcji genów dla cytokin. Cyklosporyna A jest lekiem o skuteczności udowodnionej szczególnie w AZS o ciężkim przebiegu (44).

Pewne nadzieje wiąże się z zastosowaniem leków antyleukotrienowych (montelukast i zafirlukast) w leczeniu AZS. Są one skuteczne w astmie oskrzelowej, natomiast potencjalne możliwości zastosowania tych leków w dermatologii nadal wymagają dalszych szczegółowych badań (29).

1.1.3.4. Immunoterapia swoista.

Historia immunoterapii swoistej (SIT) wiąże się nierozdzielnie z historią alergologii i immunologii, a pierwsze próby jej stosowania sięgają początku XX wieku. Prekursorem SIT był Wiliam Philips Dunbar, który pracę badawczą

przewodził w Niemczech. W 1903 roku podjął on próbę immunizacji chorych na alergiczny nieżyt nosa, uczulonych na alergeny pyłku traw, a mianowicie podawał zwierzęcą antysurowicę dla pyłku traw na błonę śluzową nosa tych pacjentów (29, 59). W 1911 roku w czasopiśmie „Lancet” ukazały się dwie fundamentalne dla metody immunoterapii swoistej prace, które inspirowane były badaniami Dunbara. Autorem jednej z nich był Leonard Noon, natomiast drugiej John Freeman. Obaj wybrali metodę immunizacji czynnej poprzez wstrzykiwanie wzrastających dawek wyciągów wodnych pyłków roślin chorym z objawami alergicznego nieżytu nosa (59). Z kolei w 1915 roku Cooke opublikował wyniki leczenia pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa i astmą atopową wprowadzając w ten sposób SIT do medycyny amerykańskiej (29, 59).

Immunoterapia swoista polega na podawaniu wzrastających dawek ekstraktów alergenowych wyselekcjonowanym pacjentom z objawami alergii IgE-zależnej, w celu zabezpieczenia ich przed wystąpieniem objawów klinicznych związanych z ekspozycją na alergen sprawczy (czyli uczulający danego pacjenta) (29). Skuteczna SIT powoduje wzrost tolerancji naturalnej ekspozycji na swoiste alergeny powietrznopochodne, zmniejsza ona swoistą reaktywność skórą, oskrzelową, spojówkową oraz błony śluzowej nosa. Przewlekłe prowadzona SIT wpływa na redukcję wczesnej i późnej fazy reakcji IgE-zależnej wywołanej przez alergen (29). SIT prowadzi do zmniejszenia reaktywności narządowej poprzez wpływ na syntezę immunoglobulin, reaktywność komórek efektorowych oraz modulację funkcji limfocytów T (29, 106).

SIT znajduje zastosowanie w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, astmy oskrzelowej o podłożu atopowym oraz w niektórych przypadkach alergii zawodowej (astma piekarzy). Bezwzględnym wskazaniem do zastosowania SIT jest uczulenie na jad owadów błonkoskrzydłych, gdyż ich ukąszenia u osób uczulonych mogą powodować poważne, czasem zagrażające życiu odczyny alergiczne (29).

Warunkiem do włączenia SIT jest udokumentowana alergia IgE-zależna, a uczulenie na określony alergen odgrywa kluczową rolę w wywoływaniu objawów chorobowych. Istotna jest również właściwa standaryzacja szczepionki oraz wczesne rozpoczęcie leczenia. Nadmienić należy, że SIT można stosować już od 5 roku życia, natomiast udowodniono, że po 50 roku życia jej skuteczność jest ograniczona (29).

Przeciwwskazaniem do leczenia metodą SIT jest sytuacja, w której nie możemy liczyć na współpracę ze strony pacjenta, jak również chorzy z ciężką,

niekontrolowaną astmą oskrzelową, zaburzeniami immunologicznymi oraz chorobami psychicznymi. Ponadto nie włącza się SIT u pacjentów, u których przeciwwskazane jest podawanie adrenaliny, a dotyczy to między innymi chorych z niedoczynnością tarczycy, nadciśnieniem tętniczym, kardiopatią i osób leczonych β -blokerami (29).

W trakcie stosowania SIT mogą wystąpić miejscowe lub ogólne objawy niepożądane. Spośród reakcji miejscowych najczęściej obserwuje się obrzęk i zaczerwienienie skóry w miejscu podania szczepionki. Zdecydowanie rzadziej występują guzki podskórne w miejscu iniekcji wyciągów alergenowych adsorbowanych na wodorotlenku glinu. Według danych literaturowych dotyczą one około 4% odczulanych (29).

Reakcje ogólne jako objaw niepożądany w przebiegu SIT występują w lokalizacji odległej od miejsca iniekcji. Można do nich zaliczyć łagodne objawy nieżyty nosa, nieznaczne zaostrzenie astmy, pokrzywkę, świąd skóry, zmiany rumieniowe, drapanie w gardle i obrzęk naczynioruchowy, ale także różne objawy ze wstrząsem anafilaktycznym łącznie (29).

Niezwykle rzadkim objawem niepożądanym w przebiegu SIT jest choroba kompleksów immunologicznych (29).

Reasumując, SIT jest jak dotąd jedyną metodą, która ingeruje w patomechanizm choroby atopowej, przez co ma wpływ na zahamowanie dalszego postępu choroby. Jest swego rodzaju metodą leczenia przyczynowego, a co więcej, jej efekt utrzymuje się po zakończeniu leczenia.

Zastosowanie SIT w leczeniu chorych na AZS jest nadal szeroko dyskutowanym problemem, pomimo, że dane literaturowe, chociaż relatywnie skąpe, jednak w większości potwierdzają korzystny efekt SIT szczególnie w leczeniu ciężkich przypadków AZS (29,31,32). Niezwykle istotnym argumentem przemawiającym za rozważeniem wdrożenia SIT w wybranych przypadkach chorych na AZS jest fakt, że metoda ta nie tylko wpływa korzystnie na stan kliniczny pacjentów w zakresie zmian skórnych, ale co najważniejsze zapobiega rozwojowi alergii ze strony górnych i dolnych dróg oddechowych (29).

1.2 Alergiczny nieżyt nosa.

1.2.1. Alergiczny nieżyt nosa – definicja i podział.

Kolejną ciekawą chorobą atopową jest alergiczny nieżyt nosa (ANN) definiowany jako przewlekły proces zapalny, najczęściej IgE-zależny, wywołany działaniem licznych alergenów powietrzno pochodnych. Schorzenie to przebiega z obecnością charakterystycznych komórek zapalnych (komórki dendrytyczne, mastocyty, limfocyty, eozynofile, neutrofile) w błonie śluzowej i w warstwie podśluzowej, które biorą udział w kolejnych fazach miejscowej reakcji alergiczno-zapalnej i kształtują kliniczny obraz choroby (65).

Częstość występowania ANN w Europie szacuje się na 22,7%, przy czym waha się ona w poszczególnych krajach od 16,9% we Włoszech aż do 28,5% w Belgii (73).

Na uwagę zasługuje fakt, że rozpowszechnienie występowania ANN jest większe w miastach, a niższe na obszarach wiejskich (78). Badania epidemiologiczne przeprowadzone na obszarze Polski potwierdziły tę tendencję. Odnotowano wyższą częstotliwość występowania objawów ANN u dzieci w mieście. Jednocześnie znaczny odsetek dorosłych (22%) zgłaszał problemy o charakterze kichania z towarzyszącą obfitą wydzieliną lub blokadą nosa, co wskazuje, że u wielu pacjentów objawy te nie zostały dotychczas prawidłowo zdiagnozowane (119). Niski wynik rozpoznań ANN zaobserwowano w populacji Warszawy (23%), co autorzy wiążą przypuszczalnie z niepełną realizacją badań ambulatoryjnych. Natomiast największą liczbę rozpoznań ANN zanotowano na terenie Katowic, które jak wiadomo charakteryzują się najwyższym stopniem zanieczyszczenia środowiska. Stąd wniosek, że jednym z czynników zmniejszających ryzyko wystąpienia ANN jest zamieszkiwanie obszarów o niższym stopniu urbanizacji oraz czystych pod względem ekologicznym (119).

Do niedawna obowiązywał podział ANN na sezonowy i całoroczny. Uważano, że objawy sezonowego ANN pojawiają się zawsze o tej samej porze roku jako konsekwencja pylenia roślin, które są źródłem uczulających alergenów (97). Natomiast całoroczny ANN stanowił swego rodzaju problem diagnostyczny, gdyż był często mylony z niealergicznymi postaciami nieżyty nosa, z uwagi na podobieństwo w obrazie klinicznym oraz rozmazach cytologicznych. Kryterium diagnostycznym pozwalającym na rozpoznanie całorocznego ANN było wysokie

surowicze stężenie cIgE lub stwierdzenie asIgE w surowicy krwi pacjenta, dodatnie wyniki skórnych testów punktowych (STP) i/lub dodatnie próby prowokacyjne z wybranym alergenem (97).

W 2000 roku zaproponowano nowy podział ANN na okresowy (intermittent) i przewlekły (persistent). Jako okresowy ANN uznano sytuację, gdy objawy trwają krócej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż 4 tygodnie, natomiast w przypadku przewlekłego ANN analogicznie objawy trwają co najmniej 4 dni w tygodniu lub co najmniej 4 tygodnie (7,25). Bauchau i wsp. w dużym badaniu epidemiologicznym obejmującym pacjentów z 6 krajów Europy Zachodniej (Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania) stwierdził, że w grupie chorych na ANN, 29% prezentowało objawy przewlekłego ANN, przy czym pacjenci ci mieli zdecydowanie bardziej nasilone objawy oraz używali więcej leków z powodu dolegliwości alergicznych. Ponadto na podstawie uzyskanych wyników zaznaczył, że nie można stosować tzw. klasycznej klasyfikacji (ANN sezonowy/całoroczny) zamiennie z nową (ANN okresowy/przewlekły) wprowadzoną w 2000 roku, gdyż obejmują one inne grupy chorych (7).

W badaniu przeprowadzonym we Francji na dużej grupie pacjentów zweryfikowano wcześniejsze rozpoznania ANN w oparciu o nowy podział i stwierdzono, że 43,7% pacjentów zakwalifikowanych przez swoich lekarzy prowadzących jako sezonowy ANN, prezentowało objawy przewlekłe, podczas gdy 44,6% zdiagnozowanych jako całoroczny ANN miało objawy tylko okresowo (34). Podobne badanie na populacji belgijskiej przeprowadził Van Hoecke i wsp.(123). Spośród pacjentów prezentujących objawy ANN, 64% zostało zakwalifikowanych jako okresowy ANN, a 36% jako przewlekły, przy czym chorzy z dolegliwościami o charakterze przewlekłym byli zdecydowanie bardziej cierpiący (123). W badaniu francuskim, którym objęto 3026 pacjentów prezentujących objawy okresowego alergicznego nieżytytu nosa, dolegliwości o charakterze alergicznego zapalenia spojówek zgłaszało 51,7% chorych, podrażnienie gardła – 39%, , kaszel - 30,8%, dyskomfort związany z oddychaniem – 17,9%. Ponadto 79,2% spośród tych osób skarżyło się na utrudnienia w pracy zawodowej związane z chorobą alergiczną, a 91,8% na obniżenie jakości życia codziennego (35). Spośród leków przepisywanych tym pacjentom przez lekarzy pierwszego kontaktu, 92,4% stanowiły leki przeciwhistaminowe, a 45,2% donosowe preparaty GKS (35). Autorzy podkreślają, że w związku ze wzrostem występowania okresowego ANN oraz jego negatywnym wpływem na jakość życia i

to dotyczącą zarówno codziennego funkcjonowania, jak i pracy zawodowej, niezwykle istotną rolę w objęciu leczeniem tych chorych pełnią lekarze pierwszego kontaktu (35).

Nowy podział ANN oparty o czas trwania objawów okazał się o wiele bardziej precyzyjny, gdyż na przykład pacjenci uczuleni na tzw. sezonowe alergeny mogą prezentować objawy chorobowe w sposób przewlekły, gdyż reagują oni na różne alergeny pyłków roślin, które pyłą w kolejnych miesiącach roku, natomiast pacjenci uczuleni na alergeny tzw. całoroczne, mogą z kolei prezentować objawy tylko przez okres kilku tygodni w roku. Ponadto alergeny, które uważane są za sezonowe w jednym regionie lub kraju, mogą być całorocznymi w innym obszarze geograficznym (34).

1.2.2. Etiopatogeneza alergicznego nieżytu nosa.

Niezwykle istotnym zagadnieniem w kontekście patofizjologii ANN jest ukształtowanie przepływu powietrza przez jamy nosowe. Nos spełnia swoje funkcje (oczyszczająca, nawilżająca, zmieniająca temperaturę) dzięki zmianom przepływu powietrza, które z kolei determinuje budowa przestrzeni wewnątrznosowych. Obecne w jamach nosowych przewężenia wywołują turbulencje w przepływie powietrza, czyli takie rozproszenie wdychanych cząstek powietrza, by każda z nich miała kontakt z błoną śluzową jam nosowych, przy czym do największych turbulencji dochodzi już na początku jam nosowych w części zwanej cieśnią nosa. Kolejne przewężenie znajduje się na wysokości głowy małżowiny nosowej dolnej. Przepływające powietrze uderza w lepłą warstwę śluzu pokrywającą nabłonek górnych dróg oddechowych, w ten sposób 90% wdychanych zanieczyszczeń przykleja się do niego tuż za przedsionkiem jamy nosowej, a 5% na poziomie małżowiny nosowej dolnej (96). Biorąc pod uwagę patofizjologię ANN, w powyższym regionie obserwuje się bezpośredni kontakt alergizujących pyłków roślin ze śluzówką przestrzeni wewnątrznosowych. Z kolei aktywny transport śluzowo-rzęskowy powoduje przemieszczenie się alergenów do dalszej części jam nosowych, w kierunku nosogardła, co sprzyja rozszerzaniu się reakcji alergicznej na pozostałe elementy górnych dróg oddechowych. Pacjent zgłasza nie tylko objawy nosowe, ale także uczucie określane jako „drapanie” w gardle (96).

Dodatkowym czynnikiem kształtującym zmienność przepływu powietrza przez nos stanowi cykl nosowy, który jest zjawiskiem fizjologicznym polegającym na zmianach objętości jam nosa, związanych z wypełnianiem się i obkurczaniem podśluzówkowych naczyń żylnych (48).

W przebiegu nieżyty nosa dochodzi do powstania odczynu zapalnego, który w badaniu mikroskopowym obserwuje się pod postacią nacieku komórkowego złożonego z granulocytów obojętnochłonnych lub kwasochłonnych oraz limfocytów. W ramach odczynu zapalnego pojawiają się również zmienione komórki nabłonkowe oraz dochodzi do rozrostu gruczołów surowicznych i śluzowych. Następnie wyżej wymienione komórki wydzielają mediatory i białka aktywne biologicznie, powodują powstanie zaburzeń naczynioruchowych, co w końcu doprowadza do osłabienia zdolności błony śluzowej do usuwania zanieczyszczeń, w tym także eliminacji pyłków roślin z powierzchni błony śluzowej nosa (96).

W mechanizmie reakcji atopowej pod wpływem alergenu następuje wzmożona produkcja IL-4 przez limfocyty Th2. IL-4 stymuluje limfocyty B do produkcji IgE, która łączy się fragmentem Fc z receptorem komórki tucznej lub bazofila i jest tym samym gotowa do reakcji z alergenem. W wyniku tej reakcji dochodzi do uwolnienia z komórki tucznej lub bazofila preformowanych mediatorów reakcji uczuleniowej, w tym przede wszystkim histaminy, która działając poprzez receptory H1 powoduje wystąpienie objawów zależnych od histaminy: świądu nosa, kichania i surowiczego kataru. W wyniku działania mediatorów pochodzących z fosfolipidów błon komórkowych, do których należą leukotrieny, prostaglandyny, kwasy eikosatetraenowe oraz czynnik aktywujący płytki, dochodzi do obrzęku błony śluzowej nosa. W procesie tym uczestniczą także neuromediatory (np. substancja P). Wynikiem działania powyższych mediatorów jest rozszerzenie naczyń, przesiek i obrzęk błony śluzowej nosa (96). Kolejny etap reakcji alergicznej jest zdominowany przez eozynofile, na których dojrzewanie i różnicowanie mają wpływ IL-5, IL-3, GM-CSF, PAF, IL-8, a także produkty przemiany kwasu arachidonowego i VCAM-1. Eozynofile wydzielają toksyczne białka ECP i MBP, za pośrednictwem których prowadzą do uszkodzenia błony podstawnej śluzówki nosa, niszczenia zakończeń nerwowych i do utrwalania zmian obrzękowych nabłonka. Powodują także znacznego stopnia uszkodzenia komórek nabłonka, co poważnie zaburza transport śluzowo-rzęskowy, prowadzi do zaniku rzęsek i pojawienia się komórek kubkowych (96).

Należy zaznaczyć, że faza wczesna reakcji alergicznej nie warunkuje eozynofilowej fazy późnej, która zapoczątkowana zostaje przez IL-5 łącznie z reakcją zależną od IL-4. IL-5 powoduje napływ eozynofili do miejsca zapalenia z opóźnieniem. Nadwrażliwość typu opóźnionego jest zależna od IL-2, IFN-gamma, IL-3 oraz GM-CSF (96).

1.2.3 Obraz kliniczny alergicznego nieżytu nosa.

Objawy kliniczne alergicznego nieżytu nosa mogą po raz pierwszy ujawnić się praktycznie w każdym wieku. Jednak w związku ze wspomnianym wcześniej marszem alergicznym, schorzenie to pojawia się zwykle około 10 roku życia, natomiast najwięcej przypadków ANN odnotować można w 20 roku życia (38). Z uwagi na zaobserwowany dramatyczny wzrost częstości występowania chorób atopowych, w ostatnich latach nierzadko pierwsze objawy ANN pojawiają się u osób starszych lub niemowląt.

W przebiegu alergicznego nieżytu nosa docelowym narządem reakcji alergicznej jest błona śluzowa nosa. Jednak dolegliwości dotyczyć mogą również spojówek, błony śluzowej gardła, krtani, a nawet oskrzeli, co daje obraz choroby ogólnoustrojowej (8, 38). Pacjenci chorujący na ANN uskarżają się na napady kichania, wodnisty wyciek z nosa, świąd nosa, a czasem także podniebienia i uszu, uczucie blokady nosa, upośledzenie węchu, spływ wydzieliny do nosogardła, ból promieniujący w kierunku uszu, zapalenie spojówek, ogólne zmęczenie, rozbicie, rozdrażnienie, świszczący oddech i duszność. Po wielu latach trwania nie leczonego ANN u znacznej części pacjentów rozwiną się objawy astmy atopowej (38). Lombardi i wsp. opisał przypadek 33-letniego pacjenta chorującego na sezonowy ANN, hospitalizowanego z powodu nagłej głuchoty, która ustąpiła po ogólnym podaniu preparatów GKS, jednak miała tendencję do nawrotów każdego roku w okresie wiosennym (okres pylenia roślin, na które pacjent był uczulony). U chorego w okresie objawowym (utrata słuchu) wykonano badanie rezonansu magnetycznego, które wykazało obustronny, zapalny obrzęk nerwów słuchowych. Wdrożono leczenie ANN w postaci donosowych preparatów GKS oraz leków przeciwhistaminowych, które opanowało objawy nieżytu nosa i objaw nagłej utraty słuchu już się nie powtórzył (64). Z kolei Hellings i wsp. podkreśla konieczność diagnostyki w kierunku alergii powietrzno pochodnej u pacjentów z zapaleniem zatok przynosowych, polipami nosa,

nawracającymi infekcjami górnych dróg oddechowych, dysfunkcją trąbki słuchowej, niedosłuchem oraz u dzieci z wysiękowym zapaleniem ucha środkowego i przerostem trzeciego migdałka, gdyż schorzenia te mogą przebiegać na podłożu zapalenia alergicznego (50,93).

Jak wynika z powyższych rozważań, ANN jest chorobą, która znacznie obniża jakość życia pacjentów, część chorych w okresie pylenia wycofuje się nawet z czynnego życia. W okresie zaostrzeń ulgę przynosi im przebywanie w ciemnym, zamkniętym pokoju, spłukiwanie pyłków ze skóry i włosów po powrocie do domu, zamykanie okien w okresie najintensywniejszego pylenia. Szczególnie wysokie stężenie pyłków odnotowuje się rano, a także w dni słoneczne i suche (38).

W przebiegu alergicznego nieżyty nosa ważnym zagadnieniem jest zjawisko „primingu”. W tym wypadku znaczenie odgrywa między innymi pyłek sosny, którego rozmiary są zbyt duże, aby zainicjować proces alergizacji, ale z kolei wystarczająco duże, by wywierać działanie drażniące. Po przedostaniu się do dróg oddechowych powoduje on uszkodzenie śluzówki, czym ułatwia penetrację uczulających alergenów (pyłków roślin) i poprzez swoje działanie potęguje objawy ANN. Zaobserwowano, że u osób uczulonych pod koniec sezonu pylenia do wystąpienia objawów alergii wystarcza mniejsza ilość pyłków niż na początku. Związane jest to właśnie z tzw. ugruntowaniem, czyli „primingiem” błony śluzowej górnych dróg oddechowych poprzez wcześniejszy, przewlekły kontakt z uczulającymi pyłkami (3,38,70,77). Co ważne, w przypadku braku leczenia ANN przez kolejne lata trwania choroby poszerza się liczba alergenów w odniesieniu do których pacjent jest uczulony, co powoduje dłuższy i cięższy przebieg choroby, a w konsekwencji często rozwój astmy atopowej (38).

W ciągu ostatnich lat obserwuje się wzrost częstości zachorowań na przewlekły ANN. Objawy wczesne, do których zalicza się świąd nosa, napady kichania, wodnista wydzielina z nosa oraz obturacja nosa, są zdecydowanie słabiej wyrażone, niż objawy późne, to jest blokada nosa, nadreaktywność błony śluzowej nosa oraz zaburzenia powonienia. Z uwagi na przewlekłość procesu, chorzy mogą zgłaszać objawy przewlekłego zapalenia zatok, zaburzenia węchu i smaku, objawy niedosłuchu z powodu dysfunkcji trąbek słuchowych. U dzieci w przebiegu przewlekłego ANN obserwuje się przerost tkanki limfatycznej, co znacznie pogarsza drożność górnych dróg oddechowych (38).

Najczęstszą przyczyną przewlekłego ANN są alergen roztoczowe, grzybów pleśniowych oraz alergeny pochodzenia zwierzęcego (sierściowo-naskórkowe).

Powiązania pomiędzy alergicznym nieżytem nosa i astmą przedstawiają szczegółowo liczne opracowania, ale najszerzej omawia to zagadnienie dokument ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma), który ukazuje się co kilka lat, począwszy od 2001 roku (11,12). Według niektórych koncepcji ANN i astmę uznaje się za jedną chorobę toczącą się w różnych piętach układu oddechowego (39). Związek pomiędzy astmą i ANN znajduje potwierdzenie w badaniach epidemiologicznych, histologicznych, fizjologicznych i immunopatologicznych (15). Proces zapalny, który toczy się w obrębie błony śluzowej nosa u pacjentów prezentujących objawy ANN i astmy wywiera wpływ na zapalenie alergiczne w błonie śluzowej oskrzeli, jednak mechanizm ten nie został jeszcze w pełni wyjaśniony i wymaga dalszych szczegółowych badań (85). U wielu chorych na ANN obserwuje się nadreaktywność oskrzeli (103,122). Ponadto szczególnie narażeni na jej wystąpienie w przebiegu ANN są osoby uczulone na sierść kota oraz roztocze kurzu domowego (103). Przy czym autorzy podkreślają, że zdecydowanie większą szansę na ustąpienie tego rodzaju dolegliwości mają chorzy leczeni donosowymi GKS (103). Kolejnym argumentem na istnienie powyższego związku jest dobra odpowiedź pacjentów chorych na ANN z nadreaktywnością oskrzeli na leczenie GKS donosowymi oraz lekami przeciwhistaminowymi (15).

Jak wspomniano już wcześniej, od około 20-30 lat obserwuje się dramatyczny wręcz wzrost częstości występowania chorób alergicznych. Według danych literaturowych 25-30% dzieci dotkniętych jest atopią, w tym 15-20% choruje na AZS, 7-10% prezentuje objawy astmy, a 15-20% objawy ANN oraz alergicznego nieżytu spojówek (52). ANN i astma częściej współwystępują wśród chorych uczulonych na tzw. alergeny wewnątrzdomowe (alergeny roztocza kurzu domowego, grzybów pleśniowych) (113).

Rozwój astmy jest często poprzedzony objawami AZS oraz ANN, co związane jest z klasycznym wspomnianym już wcześniej marszem alergicznym.

Według danych literaturowych częstość współwystępowania objawów ANN u chorych na astmę wynosi 80% do 95% (118). W badaniach przeprowadzonych w Hiszpani u 49% chorych na ANN rozpoznano astmę oskrzelową (86). W badaniach amerykańskich stwierdzono obecność objawów ze strony nosa u 78% chorych na

astmę, natomiast rozwój astmy odnotowano u 38% pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (24). Według niektórych autorów u co drugiego pacjenta z rozpoznaną pyłkownicą rozwija się astma średnio po 8 latach obserwacji (38).

1.2.4. Diagnostyka alergicznego nieżytu nosa.

W diagnostyce ANN, podobnie jak w przypadku innych schorzeń alergicznych, podstawowe znaczenie ma właściwie zebrany wywiad. Nie należy ograniczać się do objawów pozostających w ścisłym związku czasowym z okresem badania (38). Dzieci z całorocznym ANN miewają czasem charakterystyczne rysy twarzy, a mianowicie częste pocieranie nosa ku górze łagodzi objaw świądu („salut alergika”) i powoduje rozwój przemijającego „fałdu nosa” w wyniku unoszenia 1/3 jego końcówki (75). Wywiad kliniczny uzupełnia się wynikami STP oraz oznaczeniami surowiczych poziomów całkowitego IgE oraz antygenowo swoistych IgE. Ponadto w celu oceny błony śluzowej, obecności i charakteru wydzieliny oraz drożności nosa wykonuje się badanie rynoskopowe. Przydatne bywa także badanie mikroskopowe wydzieliny z nosa, które pozwala na zróżnicowanie czy nieżyt nosa ma charakter infekcyjny (obecne neutrofile w rozmazie), czy alergiczny (powyżej 10% eozynofili w rozmazie) (75).

Jak już wcześniej wspomniano, w diagnostyce chorób alergicznych, w tym także ANN, niezwykle istotny jest wywiad rodzinny.

Obraz kliniczny oraz dane pochodzące z wywiadu mogą nasuwać podejrzenie ANN, a STP oraz oznaczenia całkowitego oraz antygenowo swoistych IgE potwierdzać to rozpoznanie. Powyższe badania z reguły dobrze korelują z obserwowanym obrazem klinicznym. Jednak czasem pojawiają się pewne rozbieżności w powyższych badaniach. Według niektórych danych literaturowych dodatnie wyniki STP z alergenami powietrzno pochodnymi stwierdza się nawet u 25-30% (88,102). W tym wypadku obiektywnym badaniem pozwalającym na postawienie właściwej diagnozy jest test prowokacji donosowej (TPD), który pozwala na odtworzenie w warunkach kontrolowanych reakcji błony śluzowej nosa na wdychane alergeny (88). TPD podzielić możemy na swoiste (specyficzne, alergenowe) oraz nieswoiste (niespecyficzne). W swoistych TPD używa się alergenów powietrzno pochodnych (pyłki roślin, roztocze kurzu domowego, grzybów pleśniowych, alergeny pochodzenia zwierzęcego) (40). Metoda ta stała się również

przydatna w diagnostyce podejrzenia nietolerancji kwasu acetylosalicylowego (79). W nieswoistych TPD na błonę śluzową nosa aplikuje się różne substancje drażniące, leki i mediatory zapalne. W wyjątkowych sytuacjach stosuje się bodźce fizyczne, najczęściej jest to zimne powietrze (40). Odpowiedzią na ekspozycję są objawy ze strony nosa: niedrożność, wzrost ilości wydzieliny, świąd i napady kichania. W trakcie prowokacji monitoruje się także objawy oczne, skórne, oskrzelowe i ogólnoustrojowe (88). Przy czym świąd i kichanie mogą wystąpić już w 30 sekund po aplikacji alergenu i są one dominującymi objawami w pierwszych 5 minutach po prowokacji. Wzmożona ilość wodnistej wydzieliny i obrzęk błony śluzowej nosa obserwuje się w kilka minut po podaniu alergenu. Czasem już w piątej minucie rejestruje się obrzęk, którego największe nasilenie ma miejsce około 15 minut po aplikacji alergenu na błonę śluzową nosa. Część pacjentów zgłasza świąd gardła i objawy ze strony spojówek, a w ekstremalnych sytuacjach może dojść do skurczu oskrzeli (99).

Swoiste TPD mają na celu odróżnienie chorych z istotnym klinicznie uczuleniem na alergeny powietrzno pochodne od chorych uczulonych, którzy nie prezentują objawów ANN podczas naturalnej ekspozycji. Znajdują one również zastosowanie u chorych z objawami ANN, u których wyniki STP są ujemne, a w surowicy krwi nie stwierdza się obecności asIgE, gdyż swoiste dla danego alergenu IgE mogą być wytwarzane w obrębie błony śluzowej nosa (37). W tego rodzaju przypadkach uzasadnione jest rozpoznanie alergii w oparciu o dodatni wynik TPD (88). Ponadto niektórzy autorzy polecają wykonywanie TPD w diagnostyce zawodowego nieżyty nosa, jako metody obiektywnej, która zmniejsza możliwość symulacji lub agravacji ze strony pacjenta motywowanej uzyskaniem korzyści materialnych (53,99). TPD może mieć istotne znaczenie w sytuacji, gdy pacjent uczulony jest na rzadki alergen, który nie jest dostępny w zestawach do testów skórnych.

Reasumując, TPD z alergenem powietrzno pochodnym można przeprowadzić po dokładnym zebraniu wywiadu, wykonaniu STP oraz oznaczeniu poziomu asIgE w surowicy, jeżeli powyższe badania diagnostyczne nie umożliwiły postawienia rozpoznania, a wyjaśnienie znaczenia klinicznego danego alergenu może mieć wartość terapeutyczną (88). Kolejnym wskazaniem do przeprowadzenia TPD jest sytuacja, w której wykazano uczulenie na alergeny powietrzno pochodne, jednak dane z wywiadu chorobowego nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków klinicznych. Zjawisko to dotyczy na przykład przewlekłego zapalenia

błony śluzowej nosa, gdzie na obraz kliniczny choroby mogą mieć wpływ również czynniki niealergiczne (88). Także w sytuacji, gdy istnieje nadwrażliwość na kilka sezonowych alergenów, a trudno ustalić ich czasowy związek z objawami z uwagi na nakładanie się okresów pylenia, warto wykonać TPD. Jak wcześniej wspomniano, zaleca się wykonanie TPD, gdy istnieje konieczność określenia znaczenia alergenów związanych ze środowiskiem pracy w celu kwalifikacji lub orzecznictwa medycznego oraz w razie potrzeby odtworzenia obrazu klinicznego choroby, gdy w surowicy krwi nie stwierdza się antygenowo swoistych IgE (88). Według ekspertów Europejskiego Towarzystwa Rynologicznego (ERS) przeprowadzenie TPD wskazane jest przed wdrożeniem SIT w celu ostatecznego potwierdzenia rozpoznania oraz wyselekcjonowania alergenów istotnych klinicznie przed rozpoczęciem długotrwałej i kosztownej terapii (99,101).

Zastosowanie TPD w celach naukowych pozwala prześledzić przebieg reakcji alergicznej w obrębie błony śluzowej nosa, dynamikę zmian w fazie natychmiastowej i późnej, zmiany ukrwienia, przepuszczalności naczyń, obrzęku, zmiany w tkankach i wydzielinie nosowej oraz badanie reakcji odruchowych na alergen (99).

Przeciwwskazania do wykonywania TPD podzielić można na bezwzględne, czyli zagrażające życiu i zdrowiu pacjenta oraz względne. Do bezwzględnych przeciwwskazań zaliczamy przebytą reakcję anafilaktyczną związaną z alergenem stosowanym w prowokacji oraz schorzenia, które istotnie upośledzają stan ogólny pacjenta, ze szczególnym uwzględnieniem chorób układu oddechowego, a są to: ciężka astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc i choroby przebiegające z niewydolnością oddechową. Bezwzględnym przeciwwskazaniem do przeprowadzenia TPD jest także ciąża (99,101).

Spośród względnych przeciwwskazań do TPD wymienić należy całkowitą blokadę przynajmniej jednego przewodu nosowego, której powodem mogą być polipy nosa, skrzywienie przegrody nosa lub alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Przeciwwskazaniem względnym jest także perforacja przegrody nosa, duża zmienność wyjściowych wartości przepływu nosowego (>40%), zmierzonych w badaniu rynomanometrycznym przed rozpoczęciem testu prowokacji. Nie zaleca się również wykonywania TPD przed upływem 8 tygodni od przebytej operacji nosa, a 4 tygodni od przebytej infekcji górnych dróg oddechowych. Do względnych

przeciwwskazań zalicza się objawy ANN w ciągu ostatnich 2-4 tygodni oraz wiek poniżej 3 roku życia (99,101).

Stosowanie leków przeciwalergicznych, terapia immunosupresyjna oraz przyjmowanie leków psychotropowych to częste przyczyny fałszywie ujemnych wyników TPD. Dlatego przed planowanym TPD należy poinformować pacjenta o odpowiednim okresie przerwy w przyjmowaniu leków. Może się to wiązać z koniecznością wyjaśnienia z lekarzem prowadzącym ewentualnych niekorzystnych następstw wynikających z odstawienia leków, gdyż przerwa w przyjmowaniu doustnych GKS lub trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych może stanowić poważne zagrożenie dla chorego (88).

Na podstawie zaleceń niemieckich autorów wskazane jest odstawienie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych na 3 dni przed planowanym TPD, donosowych leków α -adrenergicznych na 1 dzień, leków przeciwhistaminowych zarówno doustnych jak i donosowych na 3 dni, kromonów – na 3 dni, a donosowych oraz ogólnie działających GKS – na 7 dni przed prowokacją (88).

Konieczność zachowania co najmniej dwutygodniowej przerwy od ostatnich objawów ANN jest związana z opisanym już wcześniej zjawiskiem uwrażliwienia, czyli tzw. „primingu” (99).

W TPD używa się izotonicznych buforowanych roztworów, o neutralnym pH, z dodatkiem substancji konserwujących. Podaje się 50-100 μ l roztworu w postaci aerozolu lub kropli do jednego nozdrza, przy czym obecnie zaleca się raczej użycie atomizera, ponieważ metoda ta pozwala na bardziej równomierne rozprowadzenie alergenu, niż po podaniu kropli. Należy zaznaczyć, że roztwory do testów skórnych nie nadają się do stosowania w prowokacji donosowej, gdyż zwykle zawierają glicerynę, która może miejscowo podrażniać błonę śluzową nosa (88).

W codziennej praktyce stosuje się jedno stężenie alergenu, gdyż celem badania jest ocena jakościowa, a nie ilościowa reaktywności błony śluzowej nosa. Polega ona na podaniu jednej, wysokiej dawki alergenu i ocenie odpowiedzi z błony śluzowej nosa. Drugim sposobem jest metoda rosnących dawek, która polega na podawaniu kolejnych, coraz większych dawek alergenu, aż do uzyskania odpowiedzi ze strony błony śluzowej nosa lub maksymalnej wcześniej założonej dawki (40). Testy prowokacyjne z użyciem rosnących dawek alergenów są uzasadnione w przypadku monitorowania efektywności immunoterapii swoistej (88).

TPD można przeprowadzić prowokując zarówno jedną, jak i obie jamy nosowe, po uprzednim podaniu roztworu kontrolnego. Przeprowadzenie prowokacji tylko jednej jamy nosowej, a następnie oddzielne badanie odpowiedzi z obu jam (prowokowanej i nie prowokowanej) umożliwi dodatkowo pozyskanie wiedzy o reakcjach odruchowych z jamy nie poddanej prowokacji. Początkowa dawka alergenu nie jest jednoznacznie określona, jednak z obserwacji klinicznych wynika, że powinna ona być wyższa, nawet siedmiokrotnie od dawki stosowanej w przypadku prowokacji dooskrzelowej. Wynika to między innymi z większej nieswoistej nadreaktywności oskrzeli w porównaniu do nieswoistą nadreaktywnością nosa (40).

Metody oceniające przebieg i rezultat TPD dzielą się na subiektywne i obiektywne. Spośród metod subiektywnych należy wymienić punktową ocenę objawów zasadniczych ze strony nosa oraz objawów towarzyszących, a także rynoskopię przednią, która z uwagi na duży subiektywizm nie jest polecana jako jedyny wskaźnik oceniający.

Do metod obiektywnych, które pozwalają ocenić efekt TPD zalicza się: ocenę bioptatów z błony śluzowej nosa, ocenę ilości i składu wydzieliny nosowej, pomiar drożności nosa (opór, przepływ powietrza), pomiar powierzchni przekroju poprzecznego lub objętości jam nosa, a także pomiar przepływu krwi przez nos (41). Z kolei obiektywnego badania przepływu badania drożności nosa można dokonać poprzez oznaczenie oporu dróg nosowych dla przepływającego powietrza (Nasal Airway Resistance – NAR), ocenę nosowego przepływu powietrza, ocenę przepływu krwi przez nos, a także pomiar objętości lub powierzchni przekroju poprzecznego jam nosowych (41).

W naszej pracy zdecydowaliśmy się na ocenę oporu dróg nosowych dla przepływającego powietrza (NAR), którego pomiar przeprowadzono metodą rynomanometrii aktywnej przedniej.

Rynomanometria jest metodą najczęściej stosowaną w celu obiektywizacji wyniku TPD. Zasadniczym celem tego badania jest pomiar ciśnienia występującego podczas przepływu powietrza przez nos, przy czym najbardziej fizjologiczna i przydatna jest aktywna przednia rynomanometria, która pozwala na pomiar przepływu powietrza przez nos i zmian ciśnienia w nozdrzach przednich podczas oddychania (70). Metoda ta zalecana jest przez Komitet Standaryzacji Obiektywnych Metod Przepływów Nosowych (60). Rynomanometria daje możliwość prezentacji

graficznej oporów nosowych w trakcie swobodnego lub intensywnego oddychania, prezentując je jako zależność zmiany przepływu powietrza od ciśnienia generowanego w jamach nosa w trakcie oddechu (98). Wykres graficzny przedstawia dwie krzywe: dla strony prawej i lewej, które przecinają się w punkcie zerowym. Przebieg krzywej pozwala na określenie stopnia zachowanej drożności nosa. Im bardziej pionowy przebieg krzywej tym nos jest bardziej drożny, natomiast zbliżanie się krzywej do pozycji poziomej sugeruje obrzęk śluzówki nosa lub inne zmiany (strukturalne lub nowotworowe) odpowiadające za zmniejszenie światła przewodu lub przewodów nosowych (98).

Rynomanometria znajduje zastosowanie w pracy klinicznej oraz do badań naukowych. Jak już wspomniano jest metodą szczególnie przydatną do oceny wyniku TPD z alergenem lub innymi substancjami (np. histaminą, metacholiną) jako narzędzie pomocne w diagnostyce różnicowej nieżytów nosa. Badanie rynomanometryczne bywa również przydatne w celu kwalifikacji chorego do operacji korekcyjnej przegrody nosa lub innych struktur ograniczających jamy nosa, a także pozwala na późniejszą ocenę skuteczności tego zabiegu. Stosuje się ją do badań doświadczalnych dotyczących fizjologii nosa, do oceny skuteczności leków mających wpływ na stan górnych dróg oddechowych, umożliwia ona także porównanie efektywności technik operacyjnych. Rynomanometria może również służyć ocenie stanu jam nosa do celów prawnych (98). Według niektórych autorów badanie rynomanometryczne jest pomocne w diagnostyce bezdechu sennego (114). Z punktu widzenia alergologii, rynomanometria jest, jak już wspomniano, niezwykle przydatnym badaniem do oceny przebiegu TPD. Można przy użyciu tej techniki ustalić graniczną wartość stężenia alergenu, od której zaczyna się reakcja. Badanie rynomanometryczne pozwala także na monitorowanie przebiegu oraz efektywności SIT (98).

1.2.5. Aktualne możliwości leczenia alergicznego nieżytu nosa.

Jak wynika z powyższych rozważań, ANN wywiera bardzo negatywny wpływ na jakość życia pacjentów oraz predysponuje w przyszłości do rozwoju objawów astmy, która jak wiadomo nawet w dzisiejszych czasach stanowi poważny problem terapeutyczny i to zarówno dla pacjentów, jak i ich rodzin. Dlatego niezwykle istotnym zagadnieniem jest prawidłowa diagnostyka, a także skuteczne i

bezpieczne leczenie ANN, mające na celu poprawę stanu klinicznego pacjenta, a także przeciwdziałanie naturalnemu rozwojowi choroby atopowej.

Podobnie, jak w opisanym powyżej przypadku AZS, leczenie ANN uwzględnia trzy kierunki, a mianowicie postępowanie profilaktyczne, leczenie preparatami donosowymi oraz leczenie ogólne. Profilaktyka polega na unikaniu (w miarę możliwości) kontaktu z uczulającymi alergenami oraz na edukacji pacjenta i jego rodziny w zakresie wiedzy o ANN. Podobnie, jak w AZS, w przebiegu ANN do najczęściej stosowanych leków należą środki przeciwhistaminowe, które działając poprzez receptory H1 redukują objawy świądu nosa, napadów kichania, wycieku z nosa, ale są zdecydowanie mniej efektywne jeśli chodzi o obturację nosa (124). Są również dostępne dwa preparaty przeciwhistaminowe w postaci donosowej (azelastyna i lewokabastyna), które przynoszą poprawę w zakresie świądu nosa oraz kichania (124).

W 1973 roku wprowadzono beklometazon w formie donosowej do leczenia ANN. Odtąd GKS donosowe są jednym z podstawowych środków stosowanych w terapii ANN. Wywierają one silne działanie przeciwzapalne poprzez wpływ na hamowanie uwalniania cytokin i chemokin oraz zmniejszenie występowania komórek biorących udział w procesie zapalenia alergicznego. Docenia się przede wszystkim ich rolę w ograniczeniu blokady nosa oraz działaniu przeciwzapalnym (69,124). Nowoczesne GKS preparaty donosowe charakteryzują się dużą skutecznością w dawkach nie wywołujących ogólnoustrojowych objawów ubocznych.

Niektórzy autorzy wyraźnie podkreślają przewagę donosowych leków GKS nad doustnymi lekami przeciwhistaminowymi w leczeniu ANN (55). Oldenbeuving i wsp. przeprowadzili TPD u chorych uczulonych na roztocze kurzu domowego, przy czym pacjentów podzielono na dwie grupy. Jednak z grup chorych przez okres jednego tygodnia przed prowokacją była leczona donosowym preparatem GKS, podczas gdy druga grupa otrzymywała w tym czasie placebo. Zarówno przed, jak i po prowokacji u wszystkich pacjentów z błony śluzowej nosa pobrano biopsje w celu wykonania badania immunohistochemicznego na obecność eozynofili. Pacjenci leczeni donosowo GKS mieli wyraźnie mniej wyrażone objawy po TPD, niż grupa chorych, którym podawano placebo. Nacieki eozynofilowe w obrębie błony śluzowej nosa był również zdecydowanie mniej nasilony w przypadku osób leczonych GKS donosowymi, w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo (82).

GKS podawane ogólnie mogą być pomocne w opanowaniu bardzo nasilonych objawów ANN, ale należy zaznaczyć, że nie są to leki pierwszego rzutu oraz, że należy ich stosowania unikać u dzieci, kobiet w ciąży oraz pacjentów z wyraźnymi przeciwwskazaniami do ich stosowania (124).

Kromony (kromoglikan sodu i nedokromil) również nie należą do podstawowych leków stosowanych w leczeniu ANN. Można je wdrożyć jako leczenie profilaktyczne alergicznego nieżyty spojówek oraz w łagodnym i wczesnym nieżycie nosa (124).

W terapii ANN stosuje się również leki obkurczające naczynia w postaci kropli lub aerozolu do nosa, jednak zaleca się ograniczyć ich dawkowanie maksymalnie do 10 dni z uwagi na ryzyko wywołania polekowego nieżyty nosa.

Jednak jedyną metodą, która poprzez ingerencję w patomechanizm choroby wpływa na zahamowanie rozwoju ANN, jest SIT którą szczegółowo scharakteryzowano w części dotyczącej leczenia AZS. Skuteczność SIT dotychczas została najlepiej udokumentowana właśnie u chorych na ANN. Z uwagi na wspomniany już wcześniej wpływ na progresję procesu alergicznego, pozwala ona na zmniejszenie ryzyka rozwoju astmy u chorych z alergicznym nieżyciem nosa oraz zapobiega rozszerzaniu się uczulenia w zakresie innych alergenów (29).

Okubo i wsp. podjął próbę leczenia ANN u chorych uczulonych na cedr japoński za pomocą omalizumabu, który jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym. Udowodnił, iż jest to metoda skuteczna i bezpieczna, a ponadto, że jej efektywność wzrasta przy równoczesnym stosowaniu SIT (81).

Wielu autorów postrzega zjawisko atopii jako chorobę ogólnoustrojową tyle, że z różną manifestacją narządową. Niepodważalnym argumentem będącym podstawą tego twierdzenia jest niewątpliwie marsz alergiczny. Akei i wsp. w swoim badaniu na modelu mysim dowiedli, że powtarzalna przezskórna ekspozycja na alergen powietrzno pochodny *Aspergillus fumigatus* może indukować zmiany skórne o charakterze AZS oraz następczą reakcję alergiczną ze strony górnych dróg oddechowych. Jako pierwsi wykazali oni, że przezskórne uczulenie może poprzedzać wystąpienie nadreaktywności błony śluzowej nosa na metacholinę. Wyniki powyższego badania zwracają uwagę na potencjalną rolę skórnej alergizacji i jej wpływ na równoczesny rozwój stanu zapalnego w obrębie górnych i dolnych dróg

oddechowych. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy zakładają, że przezskórna ekspozycja na alergen powietrzno pochodny *Aspergillus fumigatus* po jednorazowej prowokacji donosowej tym samym alergenem, może wyzwać silną Th2-zależną reakcję ogólnoustrojową, co z kolei powoduje wyzwolenie objawów nadreaktywności błony śluzowej nosa (2).

Próby wyjaśnienia związku pomiędzy ANN i astmą były podejmowane już od dawna. Przeprowadzono w tym celu wiele badań, i to zarówno epidemiologicznych, jak podejmujących problematykę patomechanizmu tych chorób w poszukiwaniu związku pomiędzy nimi. Natomiast istnieje niewiele doniesień literaturowych na temat niewątpliwego związku pomiędzy AZS a ANN.

2.0 CEL PRACY

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była próba wykazania istnienia nadreaktywności błony śluzowej nosa w grupie chorych na AZS z udokumentowaną IgE-zależną alergią powietrzno pochodną oraz ujemnym wywiadem osobniczym w kierunku innych chorób atopowych (alergiczny nieżyt nosa i/lub astma atopowa).

Udokumentowanie wspomnianego zjawiska stanowić mogłoby kolejny argument przemawiający za ważnym miejscem alergenowej immunoterapii swoistej w leczeniu wybranych chorych na AZS typu alergicznego, uczulonych na powszechne alergeny powietrzno pochodne.

Cel realizowany był poprzez:

1. Przeprowadzenie testów prowokacyjnych donosowych w grupie chorych na AZS z IgE-zależną alergią powietrzno pochodną, a następnie porównanie ich z wynikami uzyskanymi w grupie chorych na ANN oraz w grupie zdrowych ochotników w oparciu o:
 - a. pomiary oporów przepływu powietrza w drogach nosowych metodą rynomanometrii aktywnej przedniej,
 - b. ocenę nasilenia reakcji po prowokacji według punktowej skali Bousquet'a.
2. Ocenę zależności pomiędzy stanem klinicznym chorych na atopowe zapalenie skóry a:
 - a. zmianami oporów w drogach nosowych po prowokacji,
 - b. stopniem nasilenia reakcji po prowokacji według punktowej skali Bousquet'a.
3. Analizę ewentualnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie ocenianych parametrów z uwzględnieniem współistnienia objawów alergii atopowej ze strony skóry (AZS) oraz skóry i górnych dróg oddechowych (AZS + ANN).

Szczegółowy opis przeprowadzonych badań przedstawiony został w rozdziale „Metodyka”.

3.0 MATERIAŁ

Badaniu poddano 30 chorych na AZS z dobrze udokumentowaną IgE-zależną alergią powietrzno pochodną oraz 30 chorych na ANN. W 9 przypadkach objawom ANN towarzyszyły dolegliwości typowe dla AZS. Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych ochotników (Tab.1.).

Tab.1. Charakterystyka i liczebność poszczególnych grup badanych

Kategoria	Liczebność
Grupa 1 – AZS	30
Grupa 2 Grupa 2 a - ANN	21
Grupa 2 b – AZS + ANN	9
Grupa 3 - Kontrola	20

3.1. Charakterystyka grupy chorych na AZS z IgE-zależną alergią powietrzno pochodną.

Do grupy chorych na AZS z IgE-zależną alergią powietrzno pochodną zakwalifikowano 30 pacjentów prezentujących cechy AZS w oparciu o kryteria Hanifina i Rajki w badaniu podmiotowym i przedmiotowym, u których potwierdzono uczulenie w zakresie alergenów powietrzno pochodnych w oparciu o dodatnie wyniki badań alergologicznych w zakresie alergenów powietrzno pochodnych.

W badanej grupie mężczyźni stanowili 24% (7 osób), a kobiety 76% (23 osoby). Średni wiek chorych w tej grupie wynosił 23,36 (\pm 6,7). Najmłodsza osoba miała 10 lat, najstarsza 34.

3.2. Charakterystyka grupy chorych na ANN.

Do grupy chorych na ANN zakwalifikowano 30 chorych prezentujących objawy ANN, u których również w oparciu o dodatnie wyniki badań alergologicznych w zakresie alergenów powietrzno pochodnych udokumentowano IgE-zależne uczulenie we wspomnianym zakresie. 16 chorych (53%) zgłaszało objawy ANN o charakterze okresowym, natomiast 14 chorych (47%) o charakterze przewlekłym.

W obrębie grupy chorych na ANN (grupa 2) wyodrębniono subpopulację prezentującą objawy ANN (grupa 2a) oraz subpopulację chorych na ANN i AZS (grupa 2b).

W grupie chorych na ANN (grupa 2a) mężczyźni stanowili 52% (11 osób), a kobiety 48% (10 osób). Średni wiek chorych w tej grupie wynosił 29 (\pm 9,39). Najmłodsza osoba miała 10 lat, najstarsza 56.

W grupie chorych na ANN i AZS (grupa 2b) mężczyźni stanowili 22,3% (2 osoby), a kobiety 77,7% (7 osób). Średni wiek chorych w tej grupie wynosił 29 (\pm 12,92). Najmłodsza osoba miała 12 lat, najstarsza 47.

3.3. Charakterystyka grupy kontrolnej.

Zbadano 20 osób zdrowych, nie chorujących na choroby przewlekłe i nie podających w wywiadzie żadnych atopowych chorób alergicznych. W tej populacji badanej mężczyźni stanowili 15% (5 osób), a kobiety 75% (15 osób).

Średni wiek chorych w tej grupie wynosił 31 (\pm 11,8). Najmłodsza osoba miała 14 lat, najstarsza 55.

4.0. METODY

4.1 Ocena stanu klinicznego chorych na AZS.

Ocenę stanu klinicznego w zakresie nasilenia i rozległości stanu zapalnego skóry przeprowadzono przy zastosowaniu dwóch niezależnych systemów, czyli wskaźnika W-AZS (107) oraz znanego powszechnie wskaźnika EASI (Eczema Area and Severity Index) (22,44).

W-AZS ocenia nasilenie stanu zapalnego powierzchni całego ciała oraz pozwala na różnicowanie wykwitów skórnych charakterystycznych dla ostrego lub przewlekłego stanu zapalnego skóry. Dodatkowo ocenie podlegają objawy podmiotowe takie jak nasilenie świądu i stopień zaburzeń snu. W przypadku świądu pod uwagę bierze się zarówno jego rozległość, częstotliwość jak i nasilenie. W zależności od nasilenia dolegliwości świądowych chory może uzyskać od 0 do 22 punktów. Stopień nasilenia zaburzeń snu, przejawiających się trudnościami w zasypianiu, przebudzeniami w nocy lub bezsennością, oceniany jest w skali od 0 do 12 punktów. Ocena stanu zapalnego skóry polega na określeniu zarówno nasilenia jak i rozległości zmian skórnych. Rozległość zmian skórnych bada się przy zastosowaniu reguły dziewiątek, dzieląc cały obszar skóry na 12 okolic, a następnie określając procent zajęcia poszczególnych okolic przez stan zapalny. Punktowy wskaźnik rozległości zmian skórnych uzyskuje się przypisując danemu procentowi odpowiednią liczbę punktów: dla 1-10% - 1 pkt., dla 11-30% - 2 pkt., dla 31-100% - 3 pkt. Stopień nasilenia stanu zapalnego określa się oceniając poszczególne wykwity skórne w skali 4 – stopniowej, przyjmując: 0 – brak zmian, 1 – słabe nasilenie, 2 – średnie nasilenie i 3 – znaczne nasilenie. Dla poszczególnych wykwitów stosuje się odpowiednie mnożniki. W przypadku wykwitów charakterystycznych dla ostrego stanu zapalnego czyli rumienia, grudek obrzękowych, pęcherzyków i nadżerek stosuje się mnożnik 3, natomiast w przypadku wykwitów charakterystycznych dla przewlekłego stanu zapalnego – mnożnik 2. Po zsumowaniu liczby punktów poszczególnych wykwitów, pomnożeniu przez punkty określające stopień zajęcia danej okolicy ciała oraz podzieleniu przez 10, a następnie zsumowaniu wszystkich punktów, uzyskuje się całkowitą wartość punktową rozległości i nasilenia stanu zapalnego skóry chorego na AZS. Na koniec sumuje się punkty uzyskane w zakresie objawów podmiotowych (max.34) i przedmiotowych (max.144), otrzymując

ostateczną wartość wskaźnika W-AZS, która maksymalnie może wynosić 178 punktów (107).

Wskaźnik EASI jest metodą oceny objawów przedmiotowych chorych na AZS, zaproponowaną przez grupę badaczy pod kierunkiem I.M. Hanifina (22). Podobnie jak w innych schematach, powierzchnię skóry pacjenta dzieli się zgodnie z regułą dziewiątek, natomiast nasilenie stanu zapalnego skóry ocenia się uwzględniając 4 typy wykwitów: rumień, pęcherzyki, nadżerki oraz lichenizację, stosując skalę od 0 do 3. Uzyskane wyniki przelicza się następnie według przedstawionego poniżej wzoru, uwzględniając odrębne mnożniki, w zależności od ocenianej okolicy ciała (głowa/szyja – 0,1; kończyny górne – 0,2; kończyny dolne – 0,4).

ECZEMA AREA AND SEVERITY INDEX (EASI)

A. OBSZAR/ROZLEGŁOŚĆ

GŁOWA/SZYJA: twarz, szyja, głowa owłosiona

TUŁÓW: powierzchnia przednia i tylna

KOŃCZYNY GÓRNE

KOŃCZYNY DOLNE

B. NASILENIE STANU ZAPALNEGO

RUMIEŃ (E)

NACIEK/GRUDKI (I)

NADŻERKI/PRZECZOSY (Ex)

LICHENIZACJA (L)

UWAGA! Ocena nasilenia stanu zapalnego przeprowadzana jest dla każdego z czterech obszarów ciała.

Skala:

0 – brak objawów

1 – delikatne nasilenie

2 – średnie nasilenie

3 – duże nasilenie

GŁOWA/SZYJA	$(E + I + Ex + L) \times AS \times 0,1=$
TUŁÓW	$(E + I + Ex + L) \times AS \times 0,3=$
KOŃCZYNY GÓRNE	$(E + I + Ex + L) \times AS \times 0,2=$
KOŃCZYNY DOLNE	$(E + I + Ex + L) \times AS \times 0,2=$

EASI: SUMA WARTOŚCI 4 OBSZARÓW

AS (area square) wyrażony jest w skali siedmiopunktowej, zależnej od odsetka powierzchni zajętej przez zmiany chorobowe:

0 – bez zmian

1 – 1-9%

2 – 10-29%

3 – 30-49%

4 – 50-69%

5 – 70-89%

6 – 90-100%

4.2 Badania alergologiczne.

W obydwu grupach badanych oraz w grupie kontrolnej wykonano STP oraz oznaczono poziom cIgE w surowicy krwi. Ponadto w grupie 1 i 2 oznaczono antygenowo swoiste przeciwciała klasy IgE w surowicy krwi.

1. Skórne testy punktowe (STP) z zestawem alergenów powietrznych pochodzących firmy Allergopharma Joachim Ganzer KG (Reinbeck, Niemcy)
2. Oznaczenie całkowitego stężenia przeciwciał klasy IgE (cIgE) w surowicy krwi metodą CAP SYSTEM FEIA (fluoroenzymy immunoassay) firmy Pharmacia (Upsala, Szwecja)

3. Oznaczenie antygenowo swoistych przeciwciał klasy IgE (asIgE) w surowicy krwi metodą CAP SYSTEM FEIA (Pharmacia, Upsala, Szwecja) skierowanych przeciwko wybranym alergenom powietrzno pochodnym

STP przeprowadzono z typowymi powietrzno pochodnymi alergenami grupowymi.

Charakterystyka grupowych alergenów powietrzno pochodnych zastosowanych w STP przedstawia się następująco:

Alergeny pyłku traw i zbóż: kłósówka, kupkówka pospolita, rajgras angielski, tymotka łąkowa, wiechlina łąkowa, kostrzewa łąkowa, jęczmień, owies, żyto, pszenica

Alergeny pyłku drzew: olcha, leszczyna, topola, wiąz, wierzba, brzoza, buk, dąb szypułkowy, platan

Alergeny pyłku chwastów: bylica pospolita, pokrzywa, mniszek, babka lancetowata

Alergeny roztocza kurzu domowego: Dermatophagoides farinae, Dermatophagoides pteronyssinus

Alergeny grzybów pleśniowych: Alternaria tenuis, Botrytis cinerea, Cladosporium herbarium, Curvularia lunata, Fusarium moniliforme, Helminthosporium

Alergeny sierści i naskórka zwierząt: chomik, pies, królik, kot, świnka morska

STP przeprowadzono na skórze wewnętrznej powierzchni przedramion, przy zachowaniu odległości 3-5 cm od dołu łokciowego i około 5 cm od nadgarstka. Do nakłuwania skóry używano lancetów Morrow-Browna, a wyniki odczytywane były po upływie 20 minut od założenia testów. Każdorazowo wykonywano dwie próby kontrolne: kontrolę ujemną z płynem, którego użyto do przygotowania wyciągu alergenów oraz dodatnią z histaminą w stężeniu 1mg/ml. Ocenę wyników

prowadzono w odniesieniu do powyższych prób kontrolnych i przedstawiono ją w skali pięciopunktowej od zera do czterech plusów.

Interpretacja wyników w skali pięciopunktowej od „zera” do „czterech plusów”:

„0”	odczyn alergeny równy odczynowi kontroli negatywnej
„jeden plus”	średnia średnica bąbla alergeny większa od odczynu na płyn kontroli negatywnej, a mniejsza od połowy średniej średnicy bąbla histaminowego
„dwa plusy”	średnia średnica bąbla alergeny równa/większa od połowy lub prawie równa średniej średnicy bąbla histaminowego
„trzy plusy”	średnia średnica bąbla alergeny równa lub nieco większa od średniej średnicy bąbla histaminowego
„cztery plusy”	średnia średnica bąbla alergeny jest co najmniej dwukrotnie większa od średniej średnicy bąbla histaminowego lub każdy odczyn z nibynózkami

Za wynik dodatni przyjęto odczyn od trzech do czterech plusów, natomiast za wynik ujemny odczyn zerowy i jeden plus. Wynik oceniony na dwa plusy przyjęto za wynik wątpliwy.

Oznaczenie cIgE w surowicy krwi pacjentów przeprowadzono metodą fluoroimmunoenzymatyczną przy zastosowaniu systemu CAP FEIA. Uzyskane wyniki stężenia cIgE w surowicy pacjentów odnoszono do norm dla wieku podanych przez producenta:

Wiek		Stężenie cIgE (kU/I)
tygodnie życia	6-	2,3
miesiące życia	3-	4,1
	6-	7,3
	9-	10
	12-	13
	Lata (rok życia)	2-
	3-	32
	4-	40
	5-	48
	6-	56
	7-	63
	8-	71
	9-	78
	10-	85
powyżej 10 roku życia		100

Oznaczenie stężenia asIgE w surowicy krwi pacjentów przeprowadzono metodą fluoroimmunoenzymatyczną przy zastosowaniu systemu CAP FEIA. Dobór alergenów, przeciwko którym oznaczano stężenie asIgE był indywidualny i zależał od wywiadu chorobowego oraz wyników STP.

Wyniki oznaczeń wyrażane były w kU/I i interpretowane według zakresów zawartych w skali podanej przez producenta:

Klasa	Stężenie (kU/I)	Poziom asIgE
6	>100	bardzo wysoki
5	50-100	bardzo wysoki
4	17,5-50	bardzo wysoki
3	3,5-17,5	wysoki
2	0,7-3,5	średni
1	0,35-0,7	niski

0

<0,35

nieoznaczalne

Surowicze stężenia cIgE oznaczone zostały w surowicy wszystkich badanych pacjentów oraz osób z grupy zdrowych ochotników.

Surowicze stężenia asIgE oznaczone zostały w surowicy wszystkich chorych na AZS oraz ANN.

Krew do oznaczenia cIgE oraz asIgE pobrano od wszystkich chorych na AZS w ilości 5 ml krwi na skrzep. Następnie odwirowano i odpipetowano surowice, które podzielono na alikwoty i przechowywano w temperaturze -80 st. C.

4.3. Testy prowokacji donosowej.

Testy prowokacji donosowej (TPD) przeprowadzono przy użyciu zestawu alergenów powietrzno pochodnych firmy Allergopharma Joachim Ganzer KG (Reinbeck, Niemcy).

U wszystkich pacjentów przeprowadzono badanie laryngologiczne w celu wykluczenia przeciwwskazań do wykonania TPD.

U wszystkich badanych pacjentów oraz zdrowych ochotników przeprowadzono jednorazową prowokację wybranym alergenem, która poprzedzona była podaniem roztworu kontrolnego.

Doboru alergenu do TPD u chorych z IgE-zależną alergią powietrzno pochodną dokonano na podstawie wywiadu oraz wyników badań alergologicznych.

W grupie kontrolnej (zdrowych ochotników) do TPD zastosowano mieszanę traw i zbóż.

TPD przeprowadzono z alergenami powietrzno pochodnymi.

Charakterystyka alergenów powietrzno pochodnych zastosowanych w TPD przedstawia się następująco:

Alergeny pyłku traw i zbóż: kłosówka, kupkówka pospolita, rajgras angielski, tymotka łąkowa, wiechlina łąkowa, kostrzewa łąkowa, jęczmień, owies, żyto, pszenica.

Alergeny pyłku drzew: olcha, leszczyna, topola, wiąz, wierzba, brzoza, buk, dąb szypułkowy, platan.

Alergeny pyłku chwastów: bylica pospolita, pokrzywa, mniszek, babka lancetowata
Alergeny roztocza kurzu domowego: Dermatophagoides farinae, Dermatophagoides pteronyssinus.

Alergeny grzybów pleśniowych: Alternaria tenuis, Botrytis cinerea, Cladosporium herbarium, Curvularia lunata, Fusarium moniliforme, Helminthosporium.

Alergeny sierści i naskórka zwierząt: chomik, pies, królik, kot, świnka morska.

Do wybranej jamy nosowej podawano jako pierwszy roztwór kontrolny ujemny (roztwór soli fizjologicznej konserwowanej 0,4% fenolem). Jeżeli nie odnotowano istotnej reakcji, po tej samej stronie nosa przeprowadzano prowokację alergenem. Po 15 minutach rejestrowano jej efekt, wykonując pomiar metodą rynomanometrii aktywnej przedniej oraz oceniając nasilenie reakcji w skali punktowej.

W celu podania do jamy nosowej zarówno roztworu kontrolnego, jak i alergenu posłużono się metodą „spray”. Poproszono pacjenta o wydmuchanie nosa, wzięcie głębokiego wdechu, a następnie wstrzymanie oddechu. Przez naciśnięcie końcówki donosowej roztwór kontrolny/testowy był rozpylany w dawce 0,04-0,05 ml na powierzchnię małżowiny nosowej dolnej. Następnie pacjent wykonywał szybki wydech przez nos.

4.3.1. Ocena wyniku TPD na podstawie skali punktowej wg Bousquet'a.

Oceny wyniku TPD dokonywano w oparciu o skalę punktową wg Bousquet'a opisującą objawy z górnych dróg oddechowych. Pacjent może uzyskać od 0 do 12

pkt., przy czym za dodatni wynik TPD uznaje się co najmniej 5 pkt. Dokładny opis skali punktowej zawiera tabela 2.

Tab.2. Schemat systemu punktowego oceny objawów klinicznych w swoistym teście prowokacji donorowej (TPD) wg Bousquet'a (41).

Objaw		Liczba punktów
Kichanie	3-5 razy	1
	ponad 5 razy	3
Wyciek wodnisty z nosa:	umiarkowany z przodu (a)	1
	po tylnej ścianie gardła (b)	1
	(a)+(b) umiarkowane	2
	(a)+(b) wyraźne	3
Zatkanie nosa	brak	0
	pacjent oddycha z trudnością	1
	jedno nozdrze zablokowane	2
	oba nozdrza zablokowane	3
Świąd	nosa	1
	podniebienia	1
Zapalenie spojówek		1
Skala 0 – 12 pkt.		TPD dodatni- co najmniej 5 pkt

4.3.2. Rynomanometria aktywna przednia.

U każdego pacjenta przed i po przeprowadzonym TPD wykonano rynomanometrię aktywną przednią w celu oznaczenia oporu dróg nosowych dla przepływającego powietrza (Nasal Airway Resistance – NAR). Do badania wykorzystano rhinomanometr Rhinotest 500 firmy MES.

Rynomanometria aktywna przednia pozwala na badanie oporów nosowych w trakcie aktywnego procesu oddychowego. Badanie wykonuje się przy zamkniętych ustach, a oddychanie odbywa się przez nos w warunkach spoczynkowych. Pacjent nakłada na twarz szczelnie przylegającą maskę obejmującą nos i usta. Do wylotu maski zamocowana jest rura pneumatograficzna mierząca wartości przepływu.

Pomiar ciśnienia uzyskujemy wsuwając do otworu nosowego dokładnie dopasowaną oliwkę, której wylot połączony jest z czujnikiem ciśnienia cienkim wężykiem. Aby dokonać pomiaru pacjent musi wysiłkiem oddechowym stworzyć różnicę ciśnień pomiędzy nozdrzami tylnymi i przednimi, dzięki czemu dochodzi do przepływu określonej ilości powietrza. Technika rynomanometrii przedniej pozwala na jednostronny pomiar oporów nosowych oddzielnie dla każdej ze stron. Pomiar oporu dróg nosowych dla przepływającego powietrza dla jednej jamy nosowej polega na zmierzeniu przepływu w tej jamie nosowej oraz ciśnienia z jamy nosowej przeciwległej. Dzięki temu powstaje wykres graficzny przedstawiający dwie krzywe, oddzielną dla każdej ze stron. Przecinają się one w punkcie zerowym, przy czym przebieg krzywej wskazuje na stopień zachowanej drożności nosa, a im bardziej pionowo przebiega krzywa, tym większa drożność nosa.

W urządzeniu Rhinotest 500 obliczanie parametrów odbywa się według dwóch metod: standardowej i Broma'a. W metodzie standardowej określamy wartość ciśnienia, przy którym obliczamy opory nosowe. System oprogramowania urządzenia Rhinotest 500 zapewnia możliwość zmiany wartości tego ciśnienia w przedziale od 25 do 250 Pascali. Jednak jako standard przyjmuje się wartość 150 Pascali. Natomiast w metodzie opracowanej przez Broma'a przyjmuje się promień okręgu 0,2 l/s., który przecinając krzywą ciśnienie – przepływ wyznacza punkt do obliczeń oporu dróg nosowych dla przepływającego powietrza (NAR). Promień okręgu w metodzie Broma'a jest stały.

4.4. Analiza statystyczna.

Uzyskane wartości analizowanych parametrów zostały przedstawione jako średnie arytmetyczne wraz z odchyleniami standardowymi ($X \pm SD$). Do obliczeń statystycznych wykorzystano test *T-studenta* dla zmiennych powiązanych, przeprowadzono porównanie analizą wariancji ANOVA i porównaniami „*post-hock*” testem Newman-Keulsa, LSD oraz zmodyfikowanym przez Welcha testem *T-studenta* dla nierównych wariancji. Przeprowadzono również analizę zależności pomiędzy wybranymi zmiennymi przy pomocy metod korelacyjnych wyznaczając współczynnik korelacji liniowej Pearsona. Za istotne statystycznie uznano różnice wartości przy $p < 0,05$. Do obliczeń wykorzystano program Statistica 7.0 StatSoft Inc.

5.0. WYNIKI

5.1. Wyniki oceny stanu klinicznego chorych na AZS (grupa 1) oraz grupy chorych na AZS i ANN (grupa 2b).

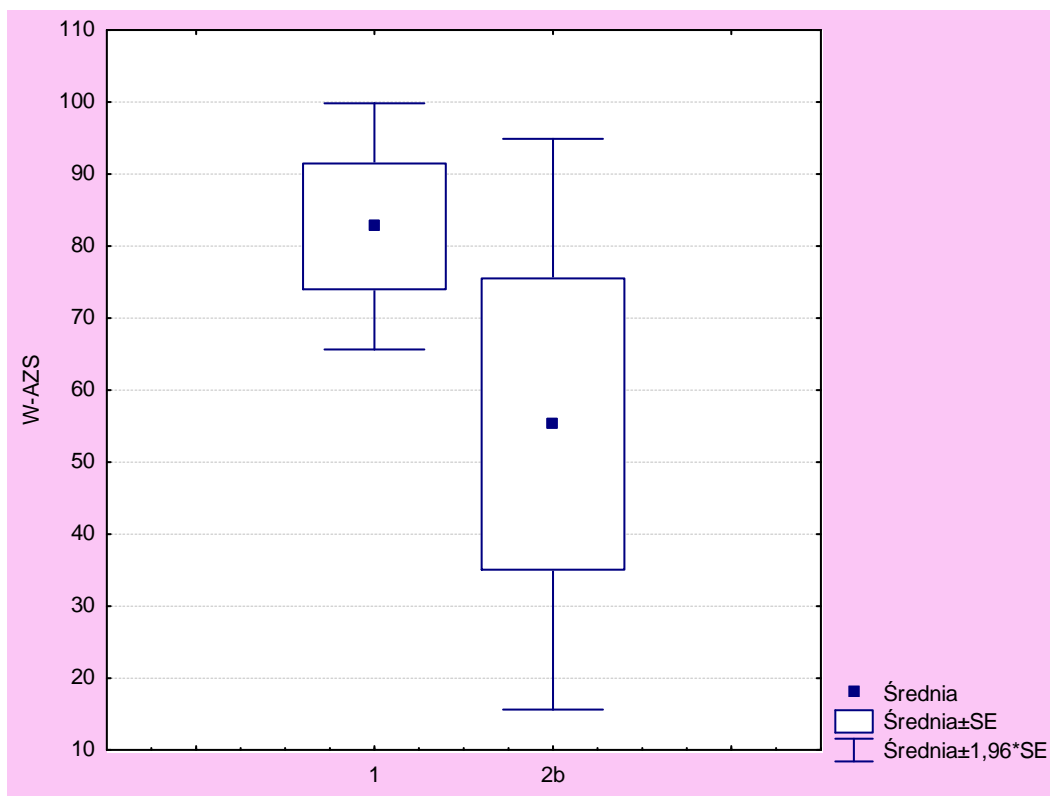
W grupie pacjentów chorych na AZS (grupa 1) średnia wartość W-AZS wynosiła $82,7 \pm 47,7$ pkt., przy minimalnej uzyskanej wartości 17,6 pkt. i maksymalnej 182 pkt. Z kolei w skali EASI średnia wartość wynosiła $26,2 \pm 18$ pkt., minimalna 3,5 pkt., a maksymalna 70,2 pkt.

Natomiast w grupie chorych na AZS i ANN (grupa 2b) średnia wartość W-AZS wynosiła $55,3 \pm 60,6$ pkt., minimalna 0 pkt., maksymalna 149 pkt. W skali EASI średnia wartość wynosiła $21,2 \pm 27,8$ pkt., przy minimalnej 0 pkt. i maksymalnej 79 pkt. (Tab.3)

Różnice wartości W-AZS i EASI w grupie 1 i 2b nie były statystycznie istotne (Ryc.1 i Ryc.2).

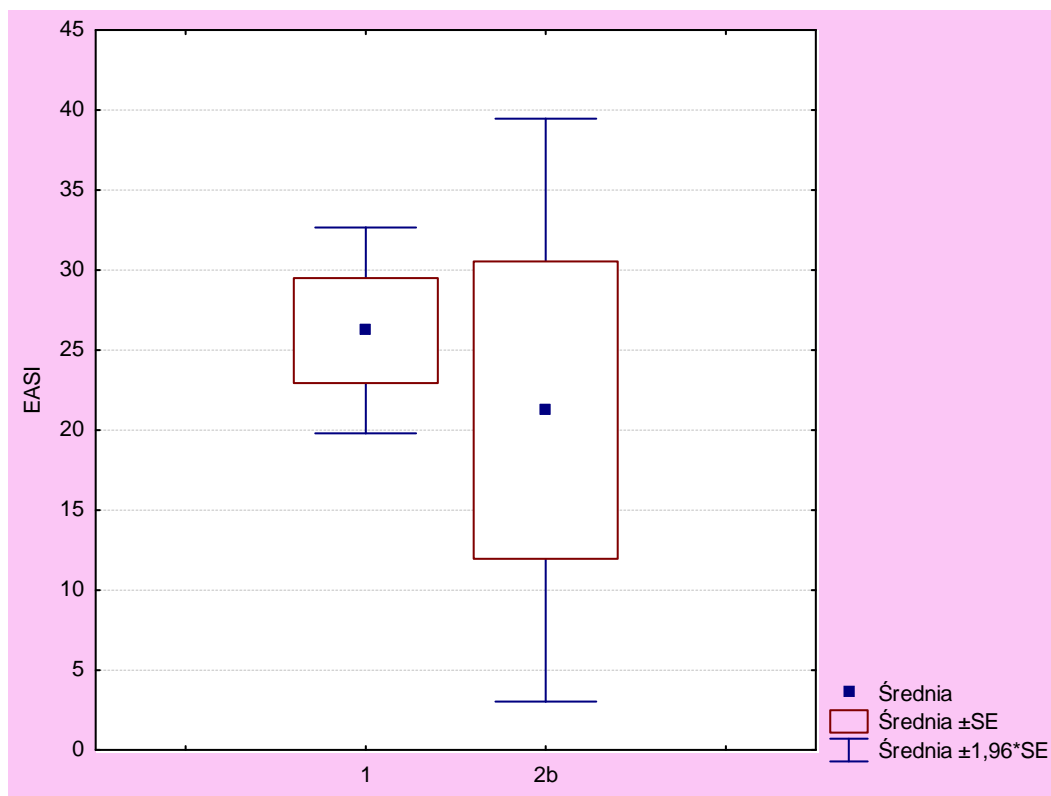
Tab.3. Wartości W-AZS i EASI w badanych grupach.

Grupa	Liczebność	Wskaźnik	Średnia \pm SD	Mediana	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
1	30	W-AZS	$82,7 \pm 47,7$	72,1	17,6	182
		EASI	$26,2 \pm 18$	18,5	3,5	70,2
2b	9	W-AZS	$55,3 \pm 60,6$	20	0	149
		EASI	$21,2 \pm 27,8$	6,8	0	79



Ryc.1. Porównanie stanu klinicznego chorych na atopowe zapalenie skóry (grupa 1) oraz grupy chorych na atopowe zapalenie skóry i alergiczny nieżyt nosa (grupa 2b) w oparciu o skalę W-AZS.

$p=0,33$



Ryc.2. Porównanie stanu klinicznego chorych na atopowe zapalenie skóry (grupa 1) oraz grupy chorych na atopowe zapalenie skóry i alergiczny nieżyt nosa (grupa 2b) w oparciu o skalę EASI.

$p=0,08$

5.2. Wyniki badań alergologicznych w grupie chorych na AZS (grupa 1) oraz w grupie chorych na ANN (grupa 2a i 2b).

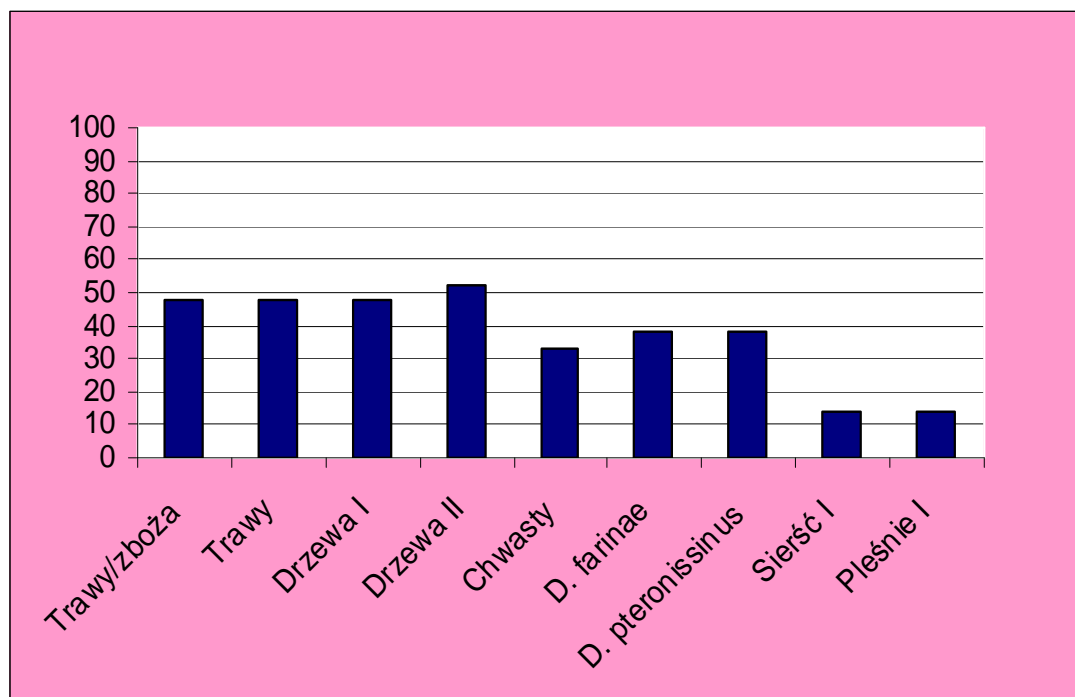
5.2.1. Wyniki skórnych testów punktowych.

STP zostały przeprowadzone w grupie 21 (70%) chorych na AZS oraz 28 (93,3%) chorych na ANN (w tym podgrupa 2a chorych na AZS i ANN). U pozostałych 11 pacjentów odstąpiono od wykonania STP ze względu na ciężki stan zapalny skóry wymagający wdrożenia leczenia.

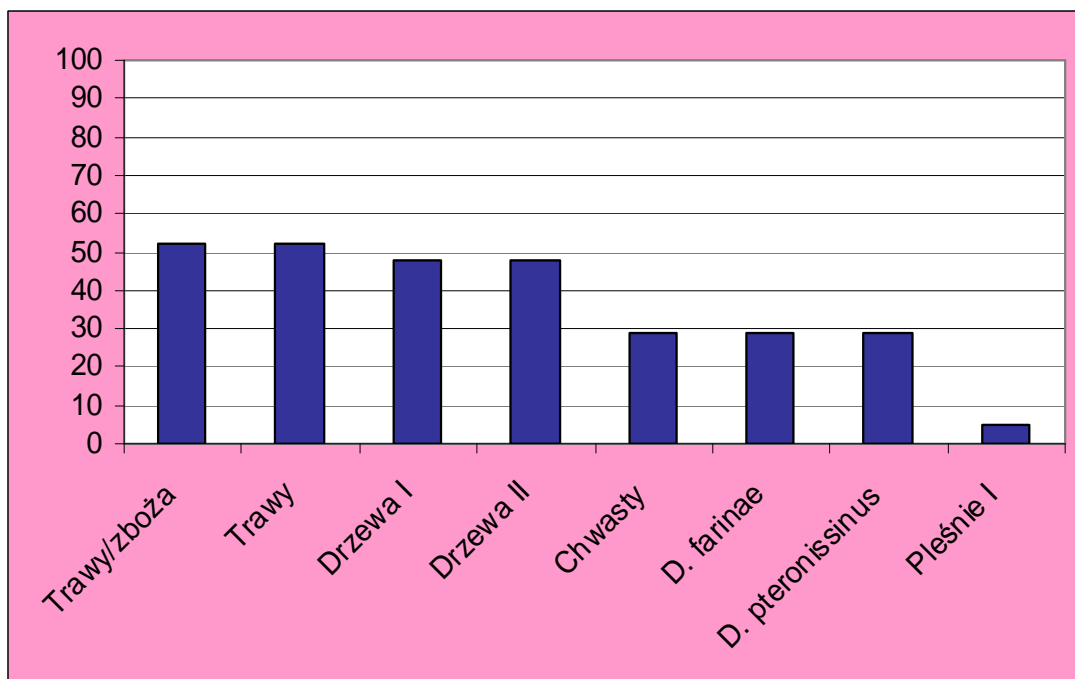
Spośród 49 pacjentów, u których wykonano STP, 48 prezentowało dodatni wynik w zakresie jednego lub większej liczby alergenów grupowych. U jednego pacjenta uzyskano wątpliwy wynik w zakresie alergenów D. pteronyssinus. W grupie chorych na AZS najczęściej dodatnie wyniki STP uzyskano w zakresie alergenu

grupowego drzewa II (52%), 47,6% wyników dodatnich w przypadku alergenów trawy/zboża, trawy oraz drzewa I, 38% - *D. pteronyssinus* i *D. farinae*, 33% - chwasty, a najmniej, bo 14% w zakresie alergenów sierści I i pleśnie I. Pośród pacjentów prezentujących objawy AZS i ANN 57% dodatnich wyników STP uzyskano w zakresie 4 alergenów grupowych, są to trawy/zboża, trawy, drzewa I i drzewa II, 43% - chwasty, 29% - *D. pteronyssinus*, a 14% - *D. farinae*. Natomiast żaden z pacjentów z tej grupy nie wykazywał dodatnich wyników STP z alergenami sierści I i pleśnie I. Po przeanalizowaniu wyników w grupie chorych na ANN, najwięcej dodatnich wyników STP uzyskano w zakresie alergenów grupowych trawy/zboża i trawy – w obu przypadkach 52,4%, następnie drzewa I – 47,6%, drzewa II – również 47,6%, chwasty, *D. pteronyssinus* i *D. farinae* – w każdym przypadku 28,6%. STP w zakresie alergenu grupowego pleśnie I były dodatnie w 4,8% (tylko u jednej osoby). Różnice pomiędzy badanymi grupami w aspekcie częstości występowania dodatnich wyników STP dla poszczególnych alergenów nie były statystycznie istotne.

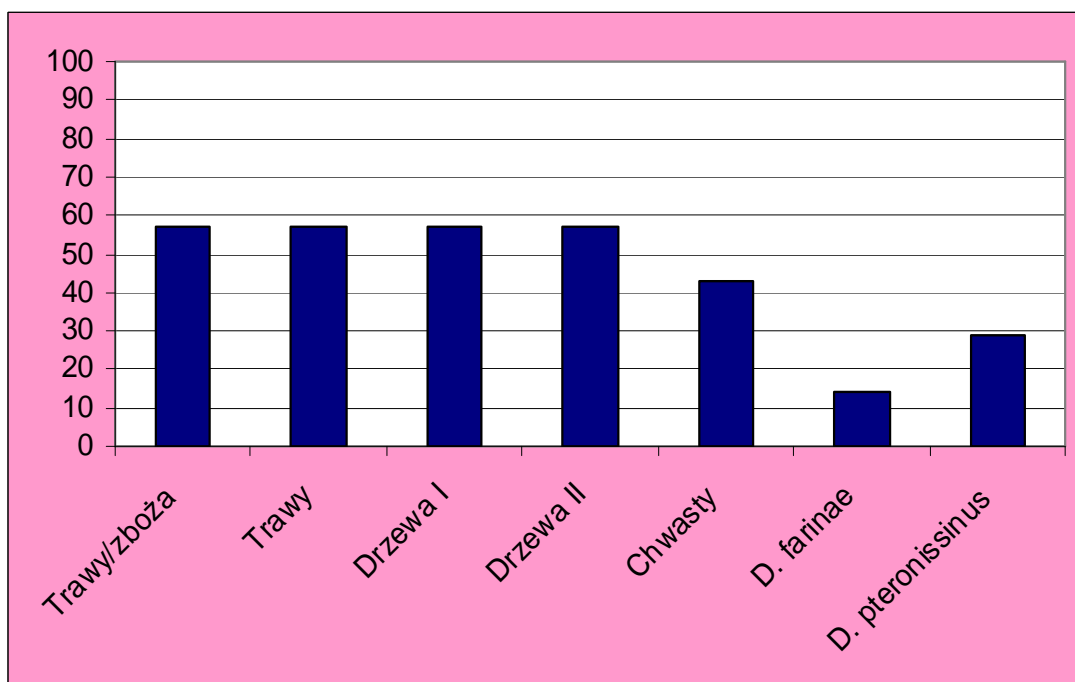
Częstość występowania dodatnich wyników STP z poszczególnymi alergenami w grupie chorych na AZS (Ryc.3), u chorych na ANN (Ryc.4) oraz na AZS i ANN (Ryc.5) przedstawiono na poniższych wykresach.



Ryc.3. Częstość występowania uczulenia na poszczególne grupy alergenów powietrzno pochodnych w grupie 1.



Ryc.4. Częstość występowania uczulenia na poszczególne grupy alergenów powietrznych pochodnych w grupie 2a.



Ryc.5. Częstość występowania uczulenia na poszczególne grupy alergenów powietrznych pochodnych w grupie 2b.

5.2.2. Wyniki oznaczeń poziomu cIgE w surowicy krwi chorych na AZS, ANN oraz w grupie kontrolnej.

Oznaczenie surowiczego stężenia cIgE zostało przeprowadzone w obydwu grupach badanych oraz w grupie kontrolnej. W grupie 30 chorych na AZS, 26 pacjentów (86%) prezentowało podwyższone stężenie cIgE, podczas gdy u 4 pacjentów (14%) stężenie cIgE było prawidłowe. W całej grupie chorych na AZS średnie stężenie cIgE wynosiło $1166,17 \pm 1555,5$ kU/I, przy minimalnej wartości 6,3 kU/I oraz maksymalnej 5000 kU/I.

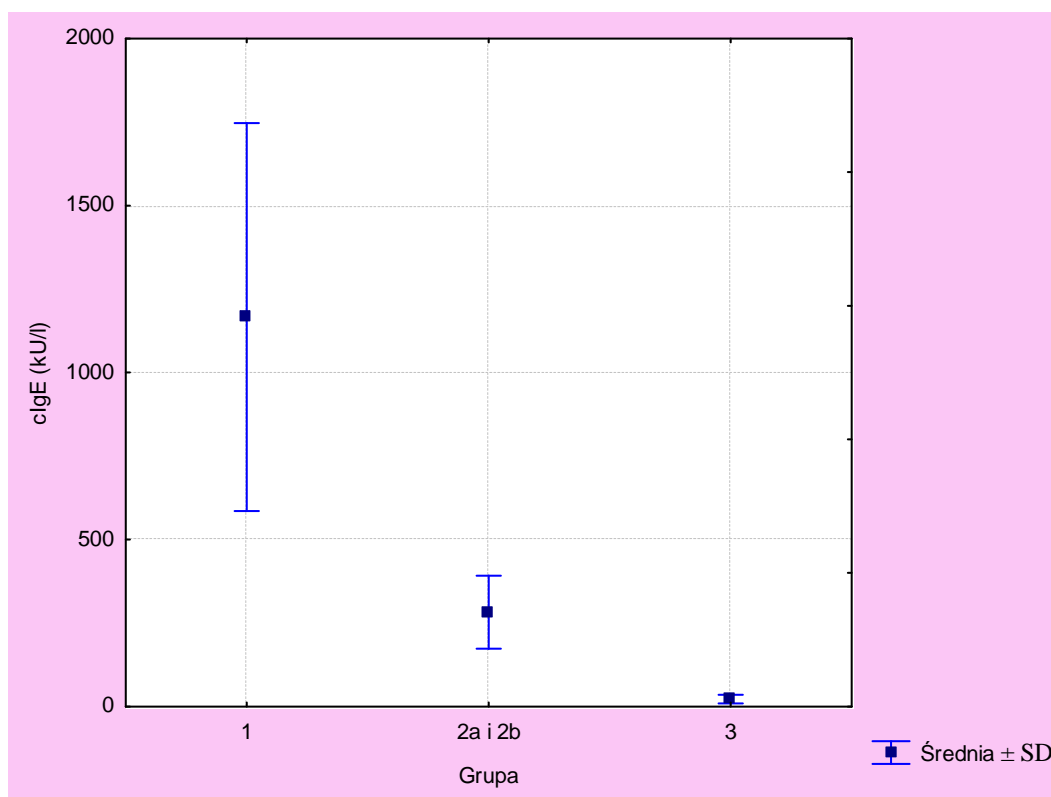
W grupie chorych na ANN (grupa 2a), 15 pacjentów (71%) prezentowało podwyższone stężenie cIgE, a u 6 pacjentów (29%) było prawidłowe. Średni poziom cIgE w powyższej grupie wynosiło $270,6 \pm 301,9$ kU/I, minimalne 2 kU/I, maksymalne 1276 kU/I.

W grupie chorych na ANN i AZS (grupa 2b) podwyższony poziom cIgE odnotowano u 6 chorych (67%), natomiast u 3 chorych (33%) było ono prawidłowe. Średnie stężenie cIgE wynosiło $309,4 \pm 286,8$ kU/I, przy minimalnym 2 kU/I i maksymalnym 872 kU/I. W grupie kontrolnej (zdrowych ochotników) wszystkie uzyskane stężenia cIgE były w granicach normy, przy czym średnie stężenie cIgE wynosiło $22,23 \pm 28,4$ kU/I, przy minimalnej wartości 2 kU/I i maksymalnej 98 kU/I (Tab.4.)

Tab.4. Wyniki oznaczeń stężenia cIgE w surowicach badanych grup.

Grupa	Liczebność	Średnie stężenie cIgE (kU/I) \pm SD	Mediana (kU/I)	Stężenie minimalne (kU/I)	Stężenie maksymalne (kU/I)
1	30	$1166,17 \pm 1555,5$	471	6,3	5000
2	30	$282,3 \pm 293$	131	2	1276
2a	21	$270,6 \pm 301,9$		2	1276
2b	9	$309,4 \pm 286,8$		2	872
3	20	$22,23 \pm 11,7$	11,7	2	98

Różnice średnich stężeń cIgE pomiędzy badanymi grupami były statystycznie istotne (Ryc.6).



Ryc.6. Porównanie stężeń cIgE pomiędzy badanymi grupami.

$p < 0,05$

5.2.3. Wyniki oznaczeń poziomu asIgE w surowicy krwi chorych na AZS oraz w grupie chorych na ANN.

Oznaczenia asIgE przeprowadzono w całej grupie chorych na AZS oraz w całej grupie chorych na ANN. Wyboru poszczególnych alergenów dokonano na podstawie wywiadu oraz wyników STP. Różnice pomiędzy badanymi grupami w aspekcie częstości występowania asIgE w odniesieniu do poszczególnych alergenów nie były statystycznie istotne.

Częstość występowania uczulenia w zakresie alergenów powietrzno pochodnych oraz rodzaj uczulającego alergenu wśród przebadanych chorych przedstawiają tabele 5-7.

Tab. 5 Częstość występowania (%) uczulenia w zakresie alergenów powietrznych oraz rodzaj uczulającego alergenu w grupie 1.

Alergeny pyłku	Dodatni wynik oznaczeń asIgE (liczba osób)	Procent dodatnich wyników oznaczeń asIgE	Zakres stężeń (kU/l)
D.pteronysinus	17	56,6	0,78 – 100
D.farinae	9	30	3,0 – 100
Brzoza	15	50	1,26 – 100
Olcha	5	16,6	1,27 – 100
Leszczyna	6	20	2,06 – 50,2
Kłosówka	4	13,3	3,8 – 100
Tymotka	2	6,6	2,56 – 80,9
Żyto	2	6,6	2,72 – 94,3
Życica	1	3,3	4,07
Bylica	5	16,6	1,82 – 48,2
Sierść kota	1	3,3	38,2
Sierść psa	1	3,3	35,1

Tab. 6. Częstość występowania (%) uczulenia w zakresie alergenów powietrznych oraz rodzaj uczulającego alergenu w grupie 2a.

Alergeny pyłku	Dodatni wynik oznaczeń asIgE (liczba osób)	Procent dodatnich wyników oznaczeń asIgE (%)	Zakres stężeń (kU/l)
D.pteronysinus	4	19	2,42 - 25
D.farinae	3	14,3	1,2 – 6,09
Brzoza	8	38	1,82 – 96,2
Olcha	3	14,3	0,93 – 74,7
Leszczyna	3	14,3	2,4 – 55,6
Kłosówka	6	28,6	1,11 – 47,0
Tymotka	6	28,6	0,94 – 39,8
Żyto	5	24	15,2 – 29,0
Życica	4	9,5	1,16 – 48,0
Bylica	6	28,6	1,17 – 78,3
A.alternata	2	9,5	2,32 – 14,8

Tab.7. Częstość występowania (%) uczulenia w zakresie alergenów powietrzno pochodnych oraz rodzaj uczulającego alergenu w grupie 2b.

Alergeny	Dodatni wynik oznaczeń asIgE (liczba osób)	Procent dodatnich wyników oznaczeń asIgE (%)	Zakres stężeń (kU/l)
D.pteronyssinus	3	33,4	2,0 – 100
D.farinae	2	22,3	100
Brzoza	4	44,4	7,07 – 97,4
Olcha	2	22,3	2,4 – 3,78
Leszczyna	3	33,4	2,78 – 20
Kłósówka	3	33,4	4 – 19,1
Żyto	2	22,3	7,2 – 15,6
Życica	2	22,3	10,4 – 16,3
Bylica	3	33,4	1,2 – 1,78
A.alternata	1	11,2	5,62

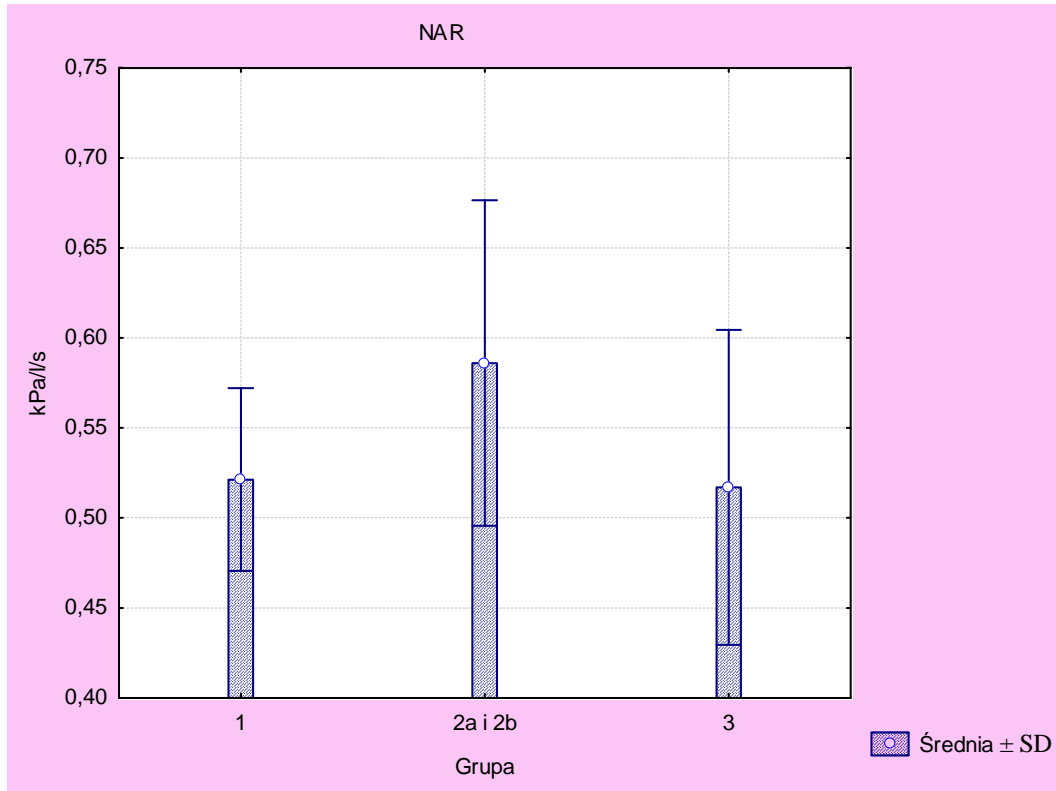
5.3. Wyniki oceny oporu dróg nosowych dla przepływającego powietrza (NAR – Nasal Airway Resistance).

5.3.1. Wyniki oceny oporu dróg nosowych dla przepływającego powietrza (NAR – Nasal Airway Resistance) przed prowokacją.

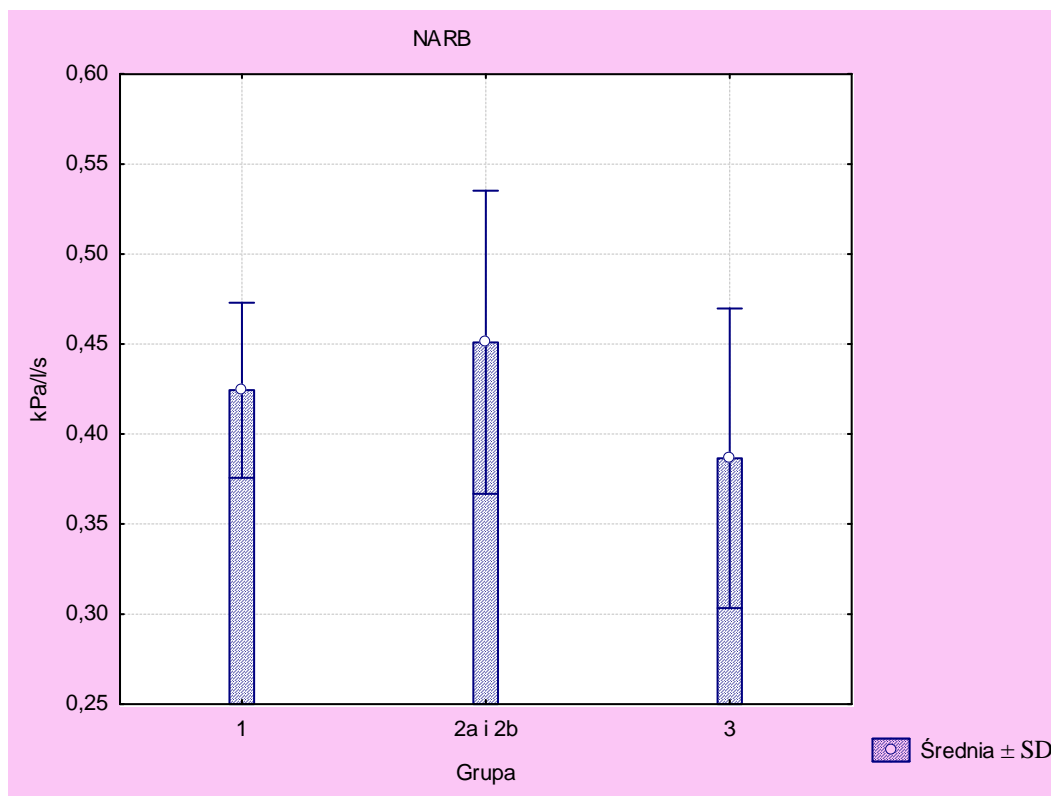
Ocenę oporu dróg nosowych dla przepływającego powietrza (NAR – Nasal Airway Resistance) zarówno przed, jak i po prowokacji, przeprowadzono u wszystkich pacjentów w grupie 1, grupie 2 (w tym podgrupy 2a i 2b) oraz w grupie kontrolnej. Parametry wyjściowe badanych grup nie różniły się między sobą pod względem wartości NAR.

Średnia wartość NAR przed prowokacją według metody standardowej w grupie 1 wynosiła $0,52 \pm 0,13$ kPa/l/s, w grupie 2 – $0,58 \pm 0,24$ kPa/l/s, a w grupie 3 - $0,52 \pm 0,18$ kPa/l/s (Ryc.7).

Natomiast średnie wartości NAR przed prowokacją według metody Bromsa wynosiły odpowiednio: w grupie 1 – $0,42 \pm 0,13$ kPa/l/s, w grupie 2 – $0,45 \pm 0,22$ kPa/l/s, a w grupie 3 – $0,38 \pm 0,17$ kPa/l/s (Ryc.8).



Ryc.7. Porównanie średnich wartości NAR w badanych grupach przed TPD według metody standardowej.

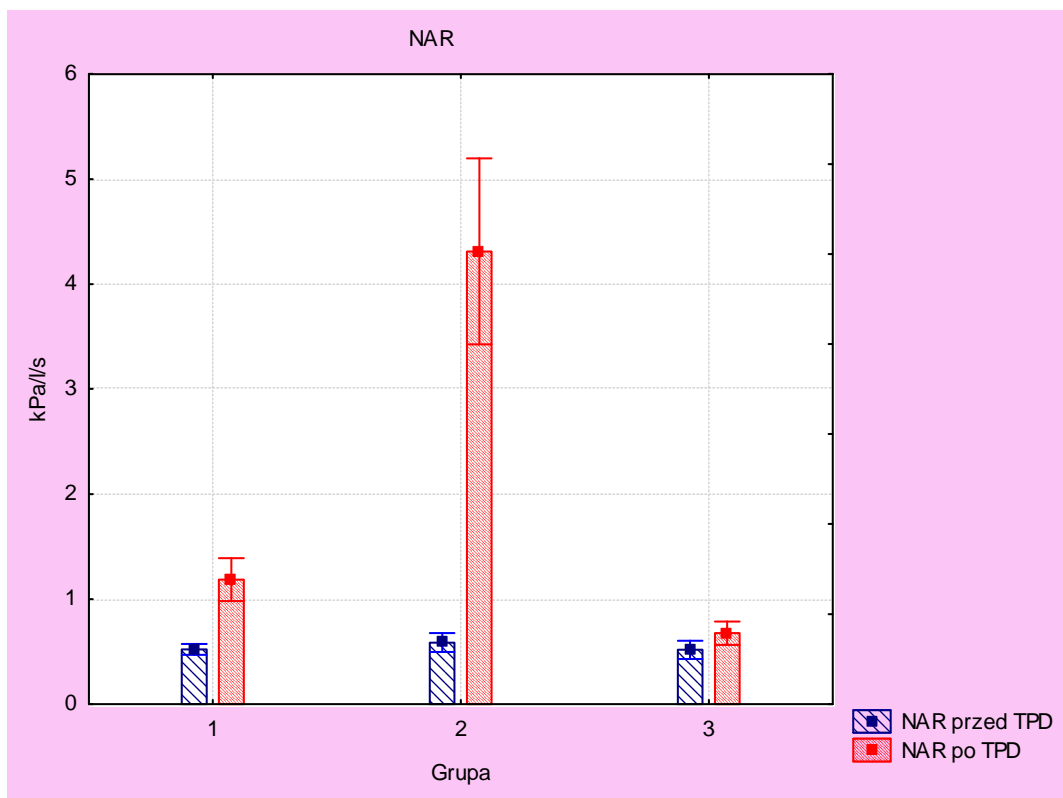


Ryc.8. Porównanie średnich wartości NAR w badanych grupach przed TPD według metody Broma's'a.

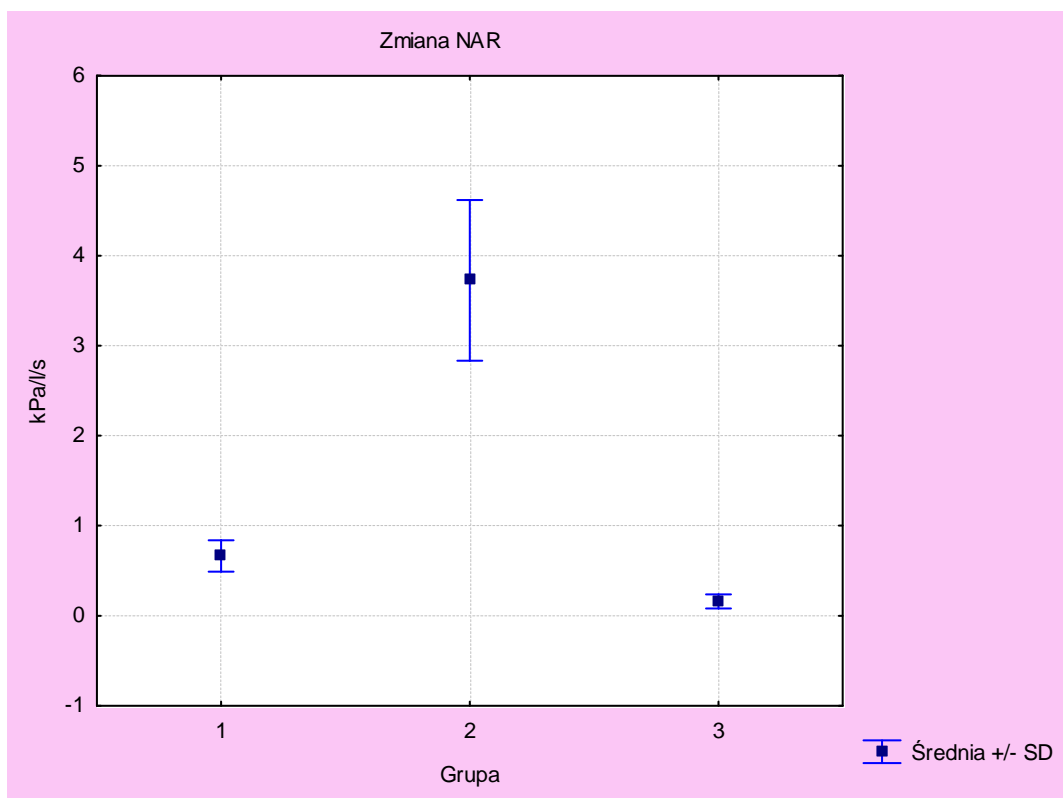
5.3.2. Ocena różnicy wzrostów oporu dróg nosowych dla przepływającego powietrza (NAR) w badanych grupach po prowokacji.

W każdej z badanych grup zaobserwowano wzrost NAR po prowokacji zarówno według metody standardowej, jak i metody Broma's'a. Wszystkie wzrosty były istotne statystycznie, jednak zdecydowanie najwyższy wzrost odnotowano w grupie 2, a zdecydowanie najniższy w grupie 3.

Według metody standardowej grupie 1 NAR po prowokacji wzrósł o 126,9% (z 0,52 do 1,18 kPa/l/s; $p < 0,05$). Z kolei w grupie 2 odnotowano wzrost NAR aż o 641,3% (z 0,58 do 4,31 kPa/l/s; $p < 0,05$). W grupie 3 wzrost NAR wynosił 29,4% (z 0,51 do 0,67 kPa/l/s; $p < 0,05$) (Ryc.9). Różnice zmian oporów dróg nosowych pomiędzy badanymi grupami były istotne statystycznie (Ryc.10).



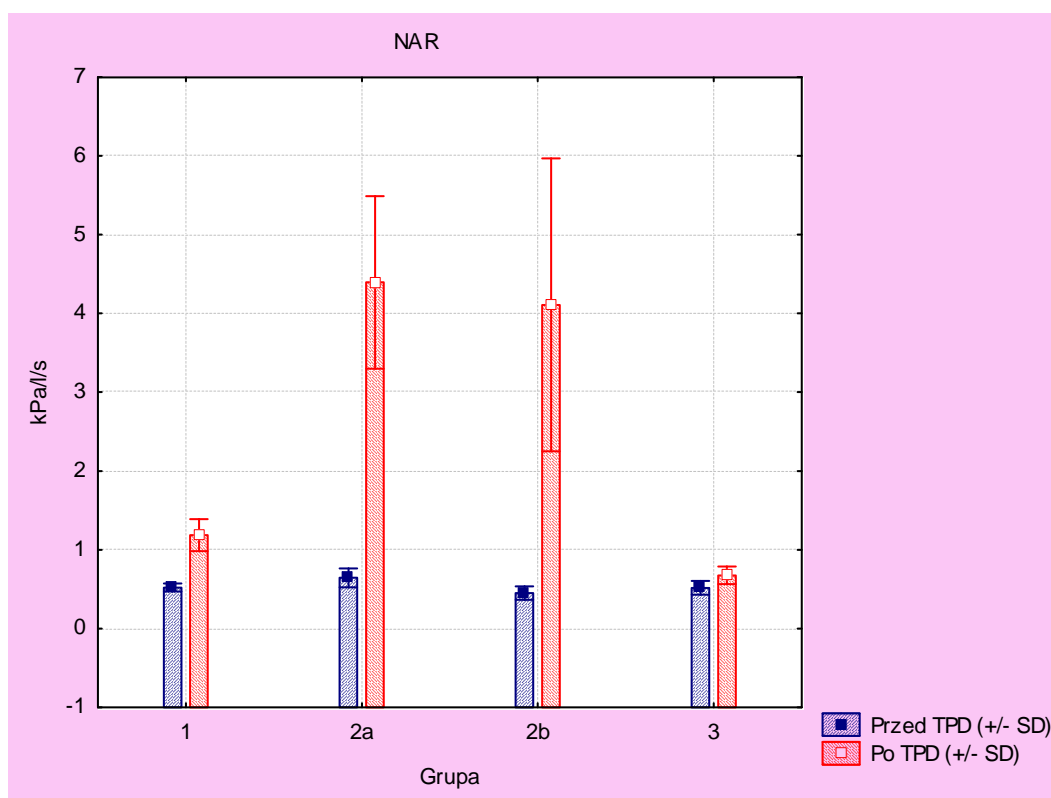
Ryc.9. Porównanie średnich wartości NAR w badanych grupach przed i po TPD.
 $p < 0,05$.



Ryc.10. Porównanie zmian NAR pomiędzy badanymi grupami po TPD
 $p < 0,05$.

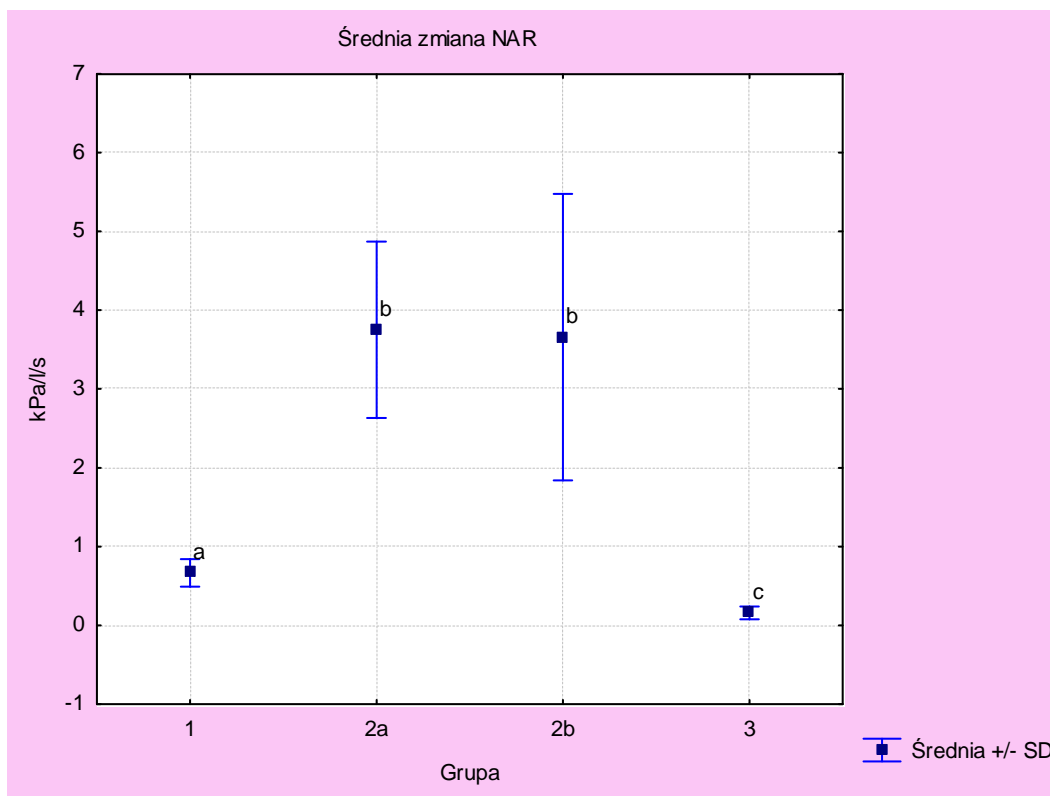
Wykonano również subanalizę wzrostu NAR wewnątrz grupy 2 po podziale na grupę 2a (chorzy na ANN) i grupę 2b (chorzy na ANN i AZS). Według metody standardowej w grupie 2a odnotowano wzrost NAR o 581,2% (z 0,64 do 4,39 kPa/l/s; $p < 0,05$), natomiast w grupie 2b wzrost NAR wyniósł 811% (z 0,45 do 4,1 kPa/l/s; $p < 0,05$) (Ryc.11).

Po podziale grupy 2 na grupy 2a i 2b nie zaobserwowano różnic statystycznie znamiennej wewnątrz tej grupy, nadal jednak różniła się ona od grupy 1 i 3 (Ryc.12).



Ryc.11. Porównanie średnich wartości NAR w badanych grupach po wyszczególnieniu grup: 2a i 2b przed i po TPD.

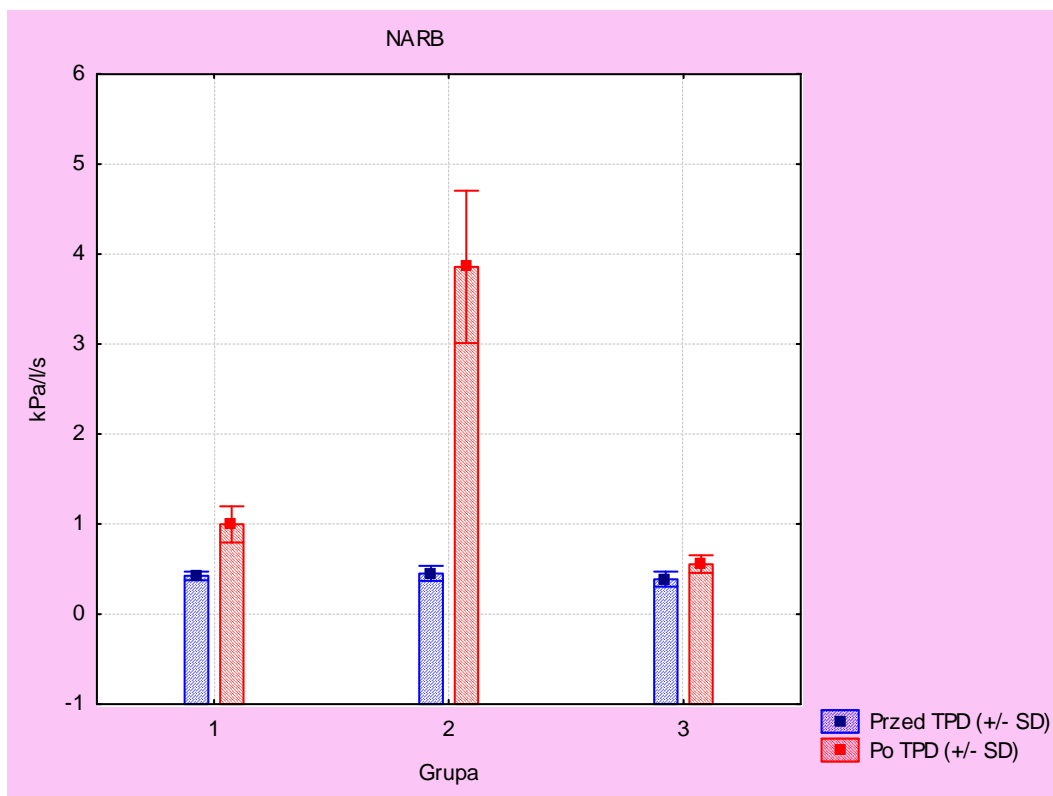
$p < 0,05$.



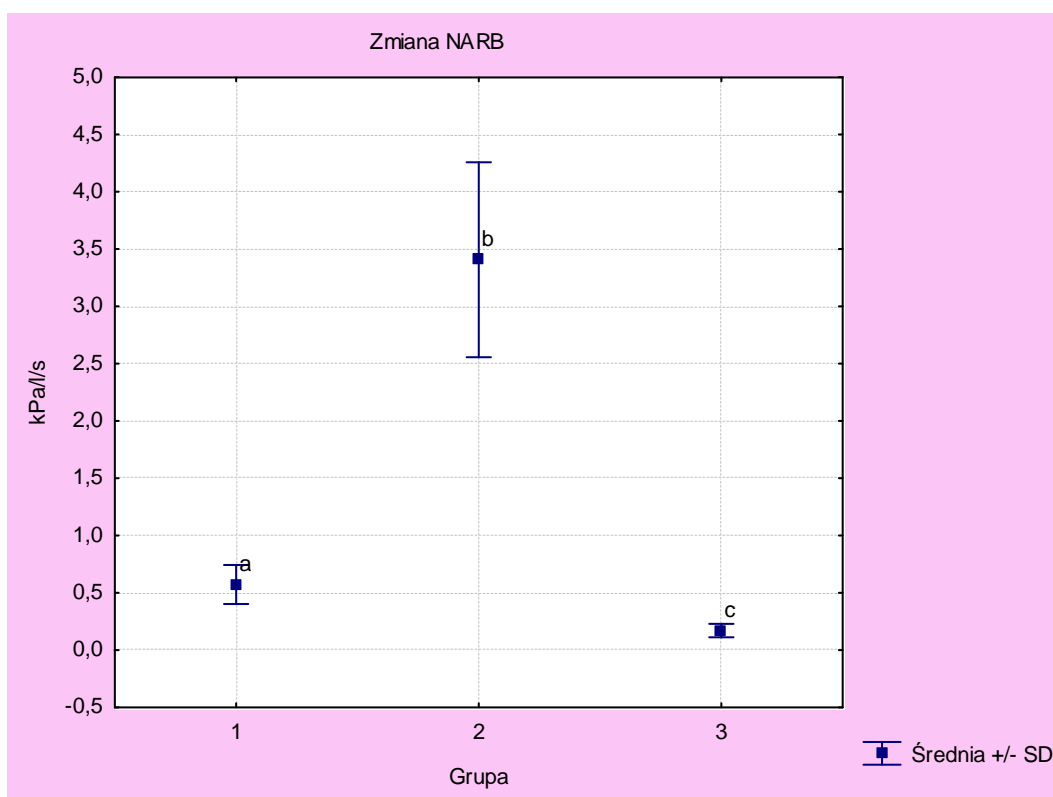
Ryc.12. Porównanie zmian NAR pomiędzy badanymi grupami po podziale grupy 2 na 2a i 2b po TPD.

Wartości średnich bez wspólnych oznaczeń literowych różnią się istotnie statystycznie ($p < 0,05$).

Następnie dokonano oceny powyższego parametru w oparciu o metodę Bromsa, uzyskując w grupie 1 wzrost NARB o 135,7% (z 0,42 do 0,99 kPa/l/s; $p < 0,05$), w grupie 2 wartość NARB wzrosła o 755,5% (z 0,45 do 3,85 kPa/l/s; $p < 0,05$), a w grupie 3 o 42,1% (z 0,38 do 0,55 kPa/l/s; $p < 0,05$) (Ryc.13). Różnice zmian oporów dróg nosowych pomiędzy badanymi grupami były istotne statystycznie (Ryc.14).



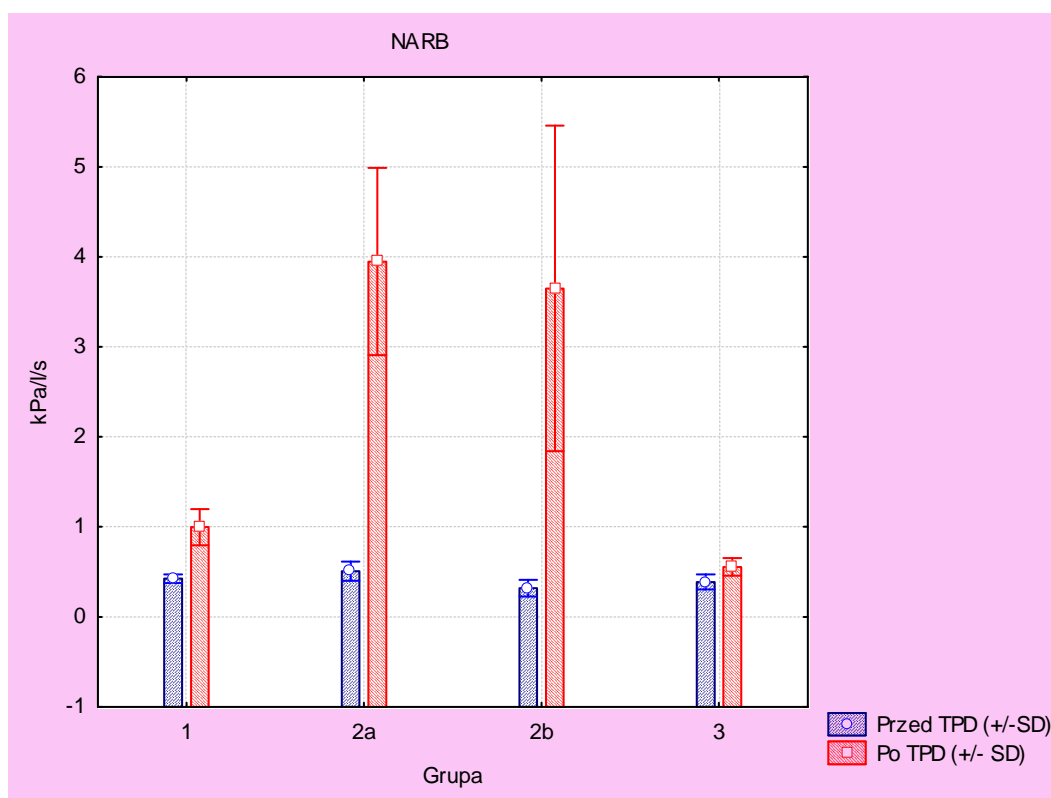
Ryc.13. Porównanie średnich wartości NARB w badanych grupach przed i po TPD $p < 0,05$.



Ryc.14. Porównanie zmian NARB pomiędzy badanymi grupami po TPD
Wartości średnich bez wspólnych oznaczeń literowych różnią się istotnie statystycznie ($p < 0,05$).

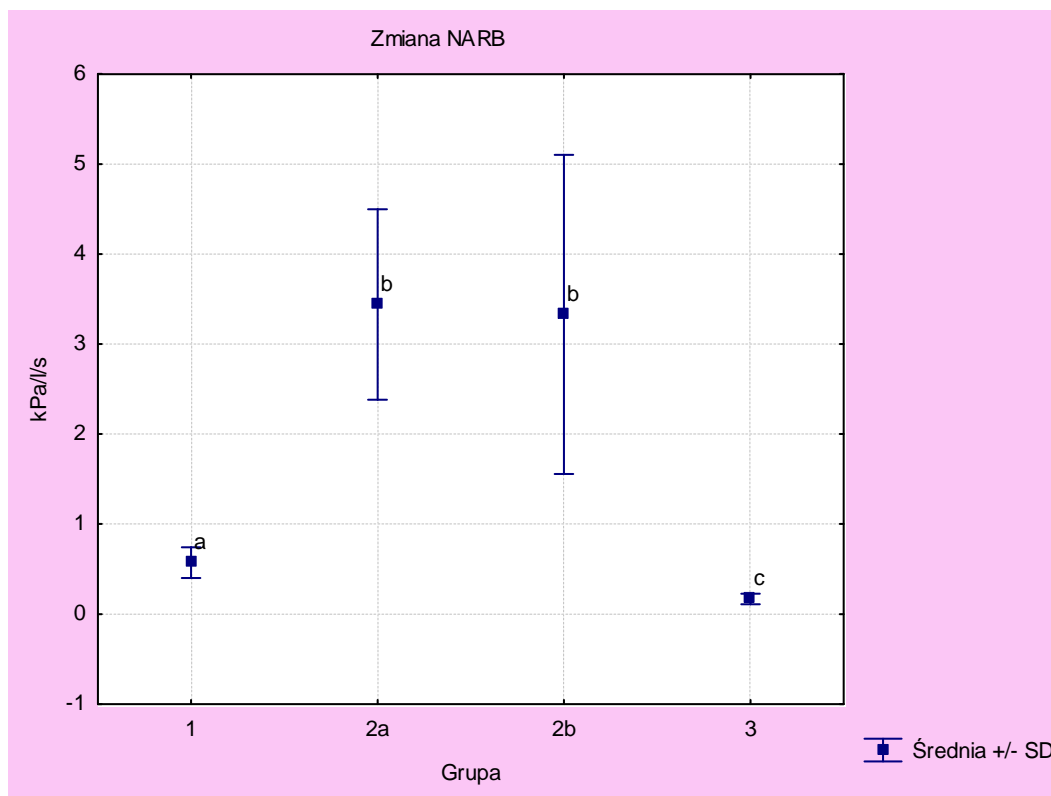
Ponownie podzielono grupę 2 na 2a i 2b. Według metody Bromsa w grupie 2a uzyskano wzrost NARB o 688% (z 0,5 do 3,94 kPa/l/s; $p < 0,05$), natomiast w grupie 2b odnotowano wzrost NARB o 1074% (z 0,31 do 3,64 kPa/l/s; $p < 0,05$) (Ryc.15).

Po podziale grupy 2 na grupy 2a i 2b nie zaobserwowano różnic statystycznie znamiennej wewnątrz tej grupy, nadal jednak różniła się ona od grupy 1 i 3 (Ryc.16).



Ryc.15. Porównanie średnich wartości NARB w badanych grupach po wyszczególnieniu grup: 2a i 2b przed i po TPD.

$p < 0,05$.

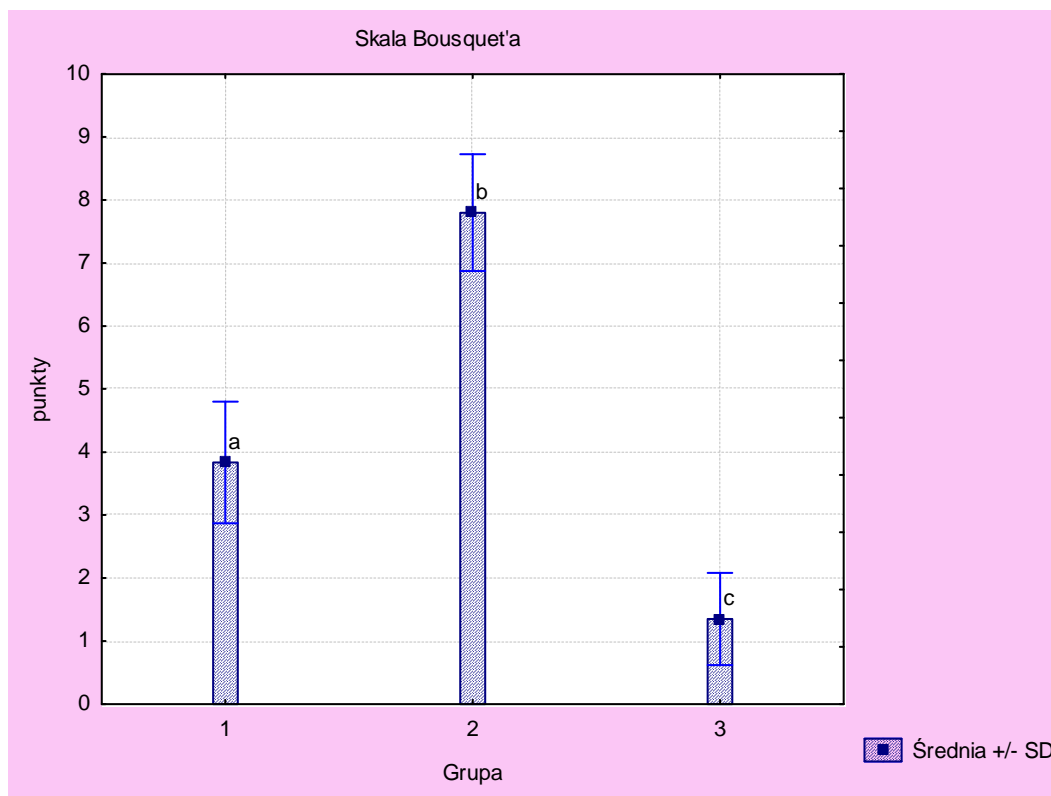


Ryc.16. Porównanie zmian NARB pomiędzy badanymi grupami po podziale grupy 2 na 2a i 2b po TPD.

Wartości średnich bez wspólnych oznaczeń literowych różnią się istotnie statystycznie ($p < 0,05$).

5.4. Ocena stanu klinicznego pacjentów po prowokacji na podstawie systemu punktowego według Bousquet'a.

Pacjenci z grupy 1 uzyskali średnio $3,83 \pm 2,58$ pkt., przy minimalnej wartości 0 pkt. i maksymalnej 9 pkt. Średnia wartość uzyskana w grupie 2 wynosiła $7,8 \pm 2,48$ pkt., minimalna 2 pkt., maksymalna 11 pkt. W grupie 3 pacjenci uzyskali średnio $1,35 \pm 1,56$ pkt., przy wartości minimalnej 0 pkt., a maksymalnej 6 pkt (Ryc.17).

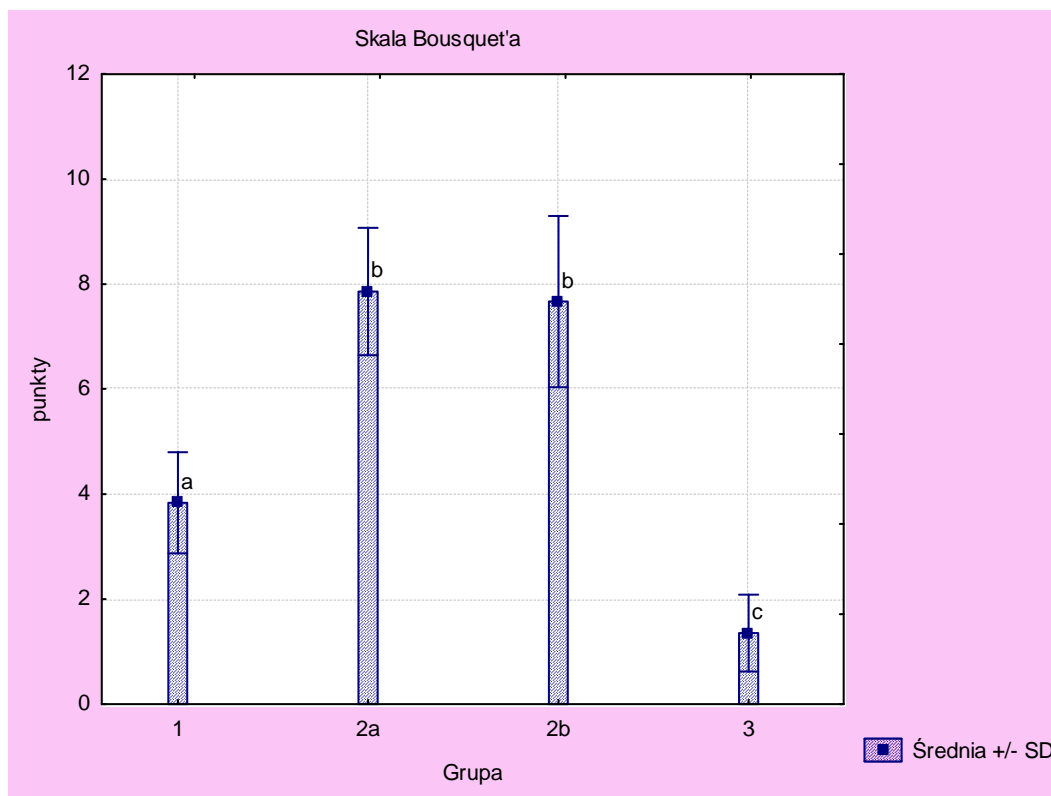


Ryc.17. Porównanie średnich wartości punktowych w skali Bousquet'a w badanych grupach po TPD.

Wartości średnich bez wspólnych oznaczeń literowych różnią się istotnie statystycznie ($p < 0,05$).

Ponownie dokonano subanalizy w obrębie grupy 2 dzieląc ją na 2a i 2b. Średnia wartość punktów uzyskanych przez chorych w grupie 2a wnosila $7,85 \pm 2,66$ pkt., wartość minimalna 2 pkt., maksymalna 11 pkt. Natomiast w grupie 2b pacjenci uzyskali średnio 7,66 pkt., przy wartości minimalnej 5 pkt., a maksymalnej 11 pkt. Po podziale grupy 2 na grupy 2a i 2b nie zaobserwowano różnic statystycznie znamiennej wewnątrz tej grupy, nadal jednak różniła się ona od grupy 1 i 3 (Ryc.18).

Biorąc pod uwagę fakt, iż za dodatni wynik próby prowokacyjnej oceniany na podstawie systemu punktowego według Bousquet'a uznaje się co najmniej 5 pkt., w grupie 1 odnotowano 13 dodatnich prób prowokacyjnych na 30 przeprowadzonych, w grupie 2a było ich 18 na 21 pacjentów, a w grupie 2b wszyscy pacjenci uzyskali wynik dodatni. Dla porównania w grupie zdrowych ochotników tylko u jednego pacjenta uzyskano dodatni wynik prowokacji w skali Bousquet'a (6pkt.).



Ryc.18. Porównanie średnich wartości punktowych w skali Bousquet'a w badanych grupach po TPD po podziale grupy 2 na podgrupy 2a i 2b.

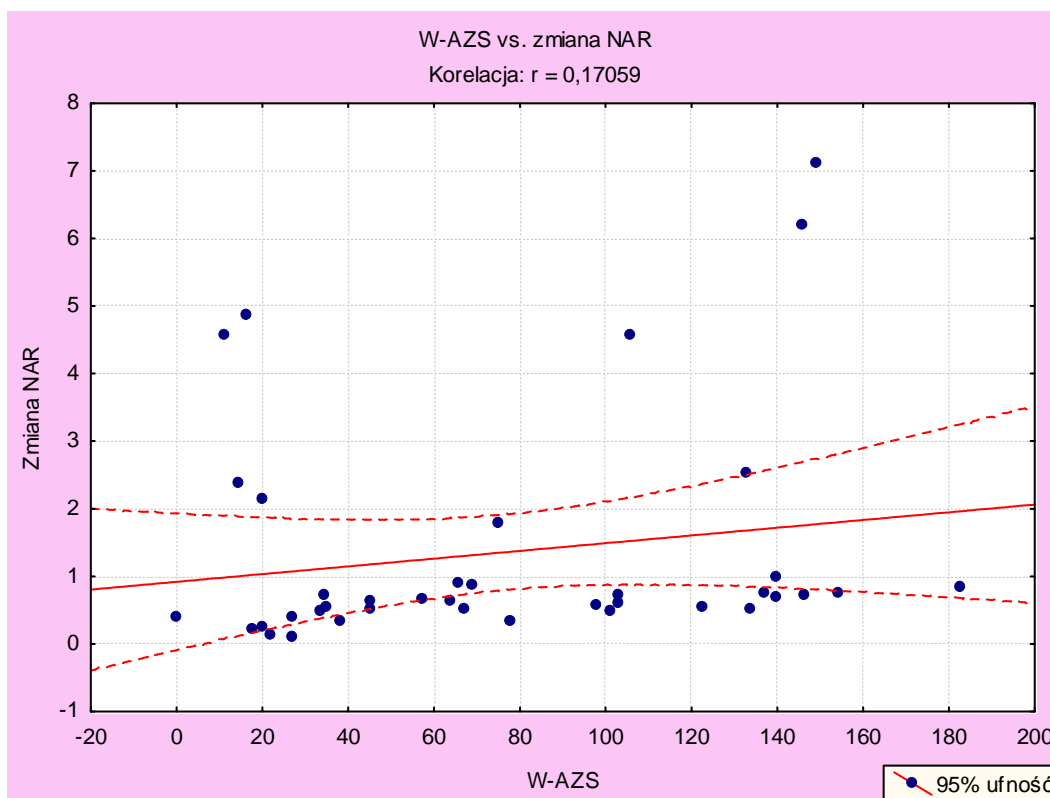
Wartości średnich bez wspólnych oznaczeń literowych różnią się istotnie statystycznie ($p < 0,05$).

5.5. Wyniki oceny zależności pomiędzy badanymi parametrami klinicznymi oraz różnicą wzrostu oporów dla przepływającego powietrza (NAR) po prowokacji.

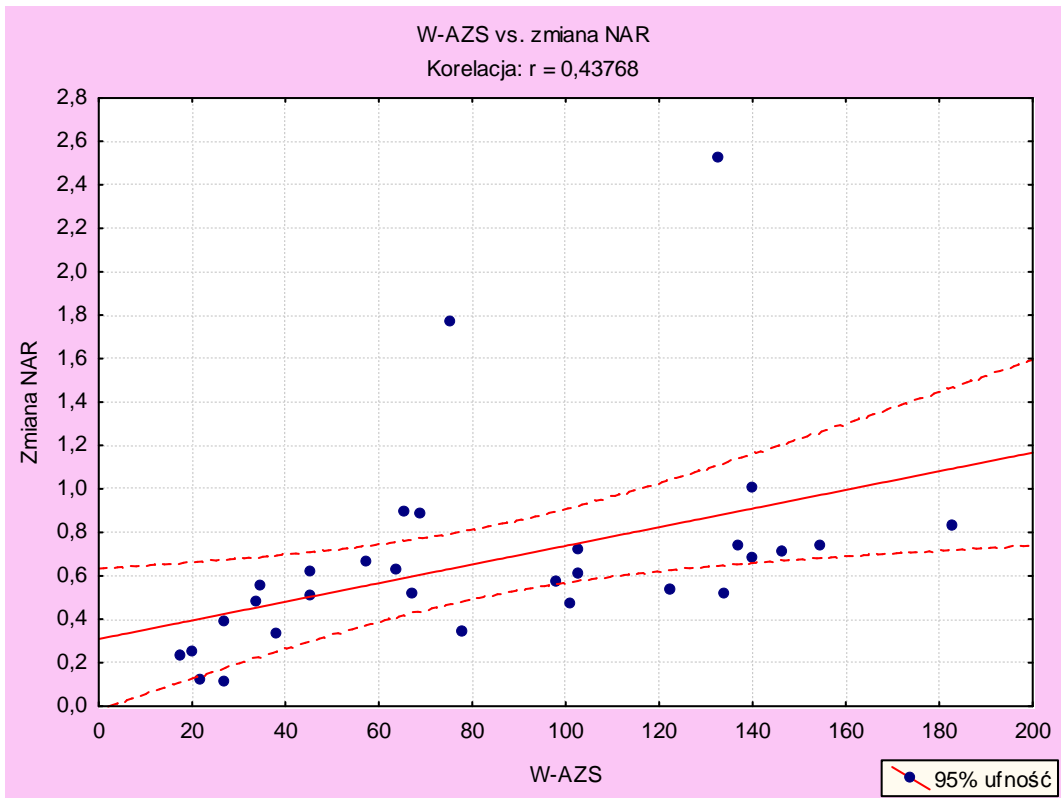
Zbadano zależność pomiędzy nasileniem stanu zapalnego skóry ocenianego w skali W-AZS i EASI w grupie pacjentów chorych na AZS a różnicą wzrostu oporów dla przepływającego powietrza (NAR) po prowokacji ocenianych zarówno w metodzie standardowej jak i w metodzie Broms'a wyznaczając współczynnik korelacji liniowej Pearsona (r). Analizy dokonano biorąc pod uwagę wszystkich chorych na AZS oraz uwzględniając wyszczególnienie grupy chorych na AZS i ANN.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy wzrostem NAR, a wartością W-AZS w całej grupie chorych na AZS (grupa 1 oraz grupa 2b) (Ryc.19).

Natomiast znamienne statystycznie ($r = 0,437$; $p < 0,05$) okazała się zależność pomiędzy wzrostem NAR a W-AZS u pacjentów chorych na AZS bez objawów ANN (grupa 1) (Ryc.20). Stwierdzono również istotną zależność ($r = 0,75$; $p < 0,05$) pomiędzy wzrostem NAR a stanem klinicznym (W-AZS) w grupie chorych na AZS i ANN (grupa 2b) (Ryc.21).

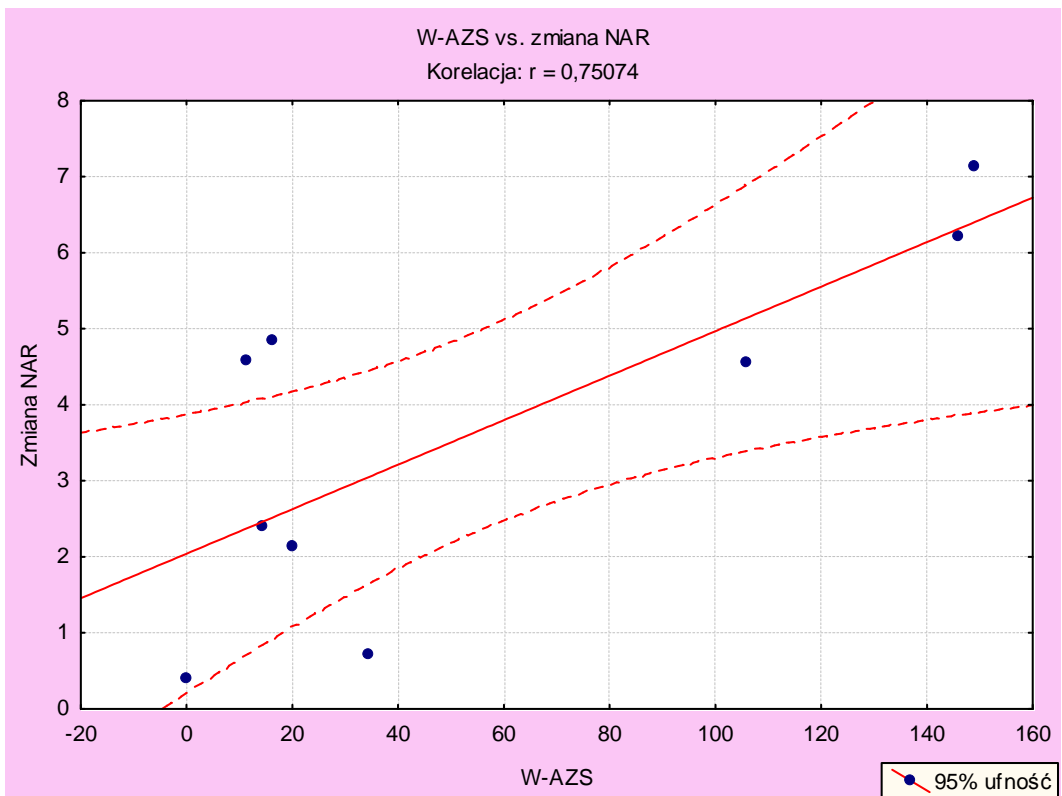


Ryc.19. Zależności pomiędzy W-AZS a zmianą NAR w całej grupie chorych na AZS (grupa 1 oraz 2b).



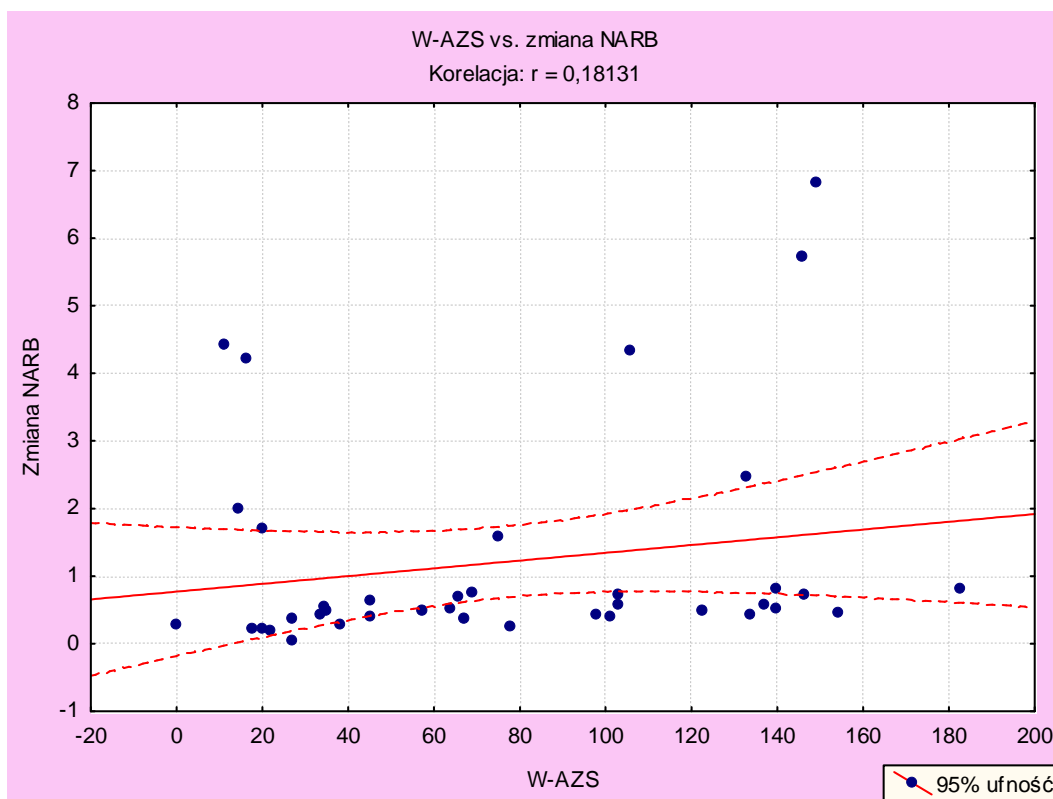
Ryc.20. Zależności pomiędzy W-AZS a zmianą NAR u chorych na AZS bez objawów ANN (grupa 1).

$p < 0,05$

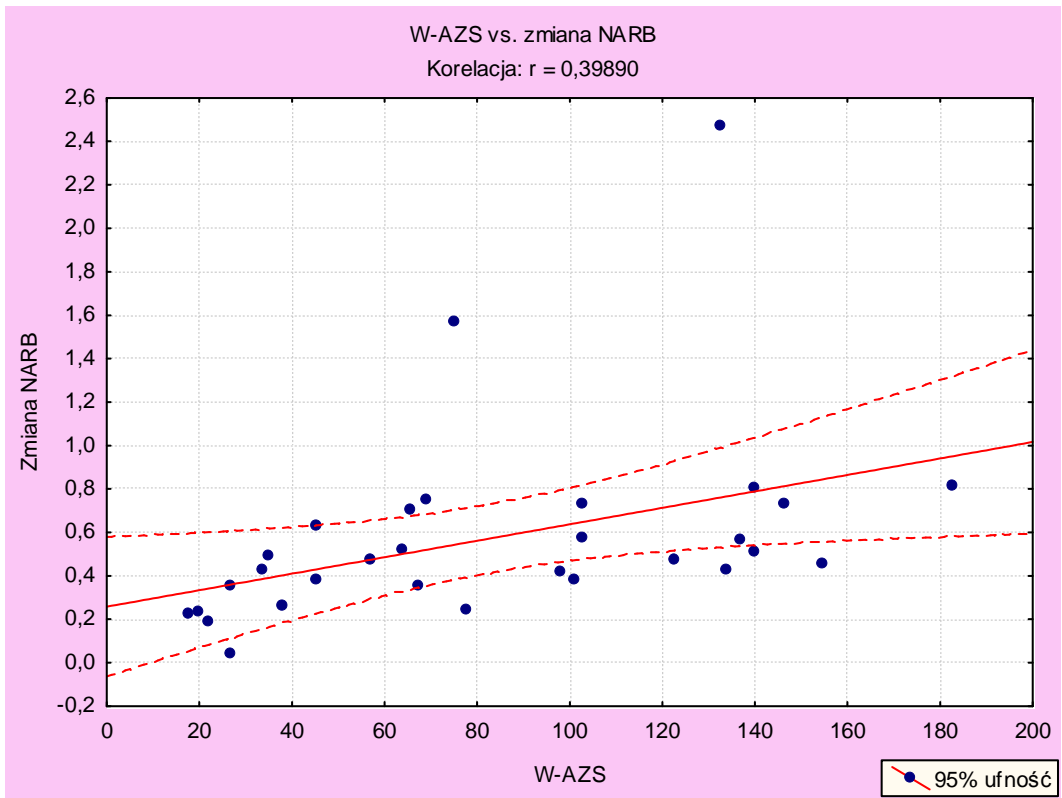


Ryc.21. Zależności pomiędzy W-AZS a zmianą NAR u chorych na AZS oraz ANN
(grupa 2b)
 $p < 0,05$.

Nie stwierdzono również istotnej statystycznie zależności pomiędzy wzrostem NARB (metoda Broms'a) a W-AZS w całej grupie chorych na AZS (grupa 1 oraz grupa 2b) (Ryc.22). Ponownie znamienne statystycznie ($r = 0,39$; $p < 0,05$) okazała się zależność pomiędzy wzrostem NARB a W-AZS u pacjentów prezentujących tylko objawy AZS bez ANN (grupa 1) (Ryc.23) oraz stwierdzono istotną zależność ($r = 0,76$; $p < 0,05$) pomiędzy wzrostem NARB a stanem klinicznym (W-AZS) w grupie chorych na AZS i ANN (grupa 2b) (Ryc.24).

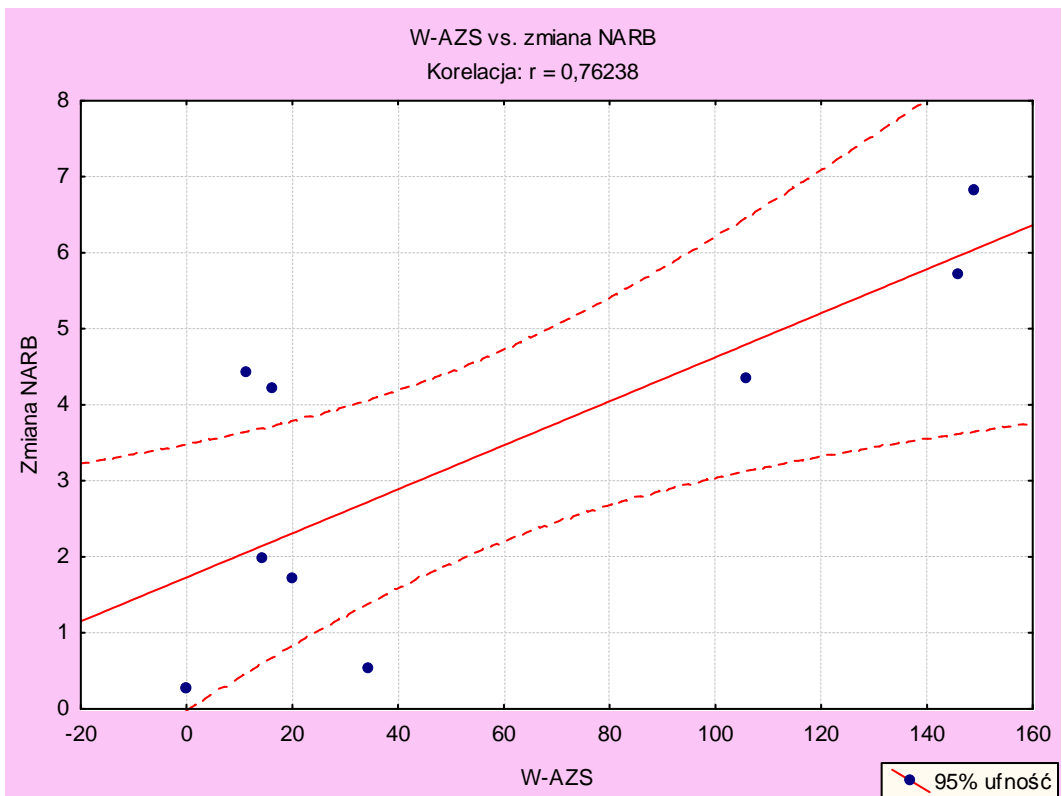


Ryc.22. Zależności pomiędzy W-AZS a zmianą NARB w całej grupie chorych na AZS (grupa 1 oraz 2b).



Ryc.23. Zależności pomiędzy W-AZS a zmianą NARB u chorych na AZS bez objawów ANN (tylko grupa 1).

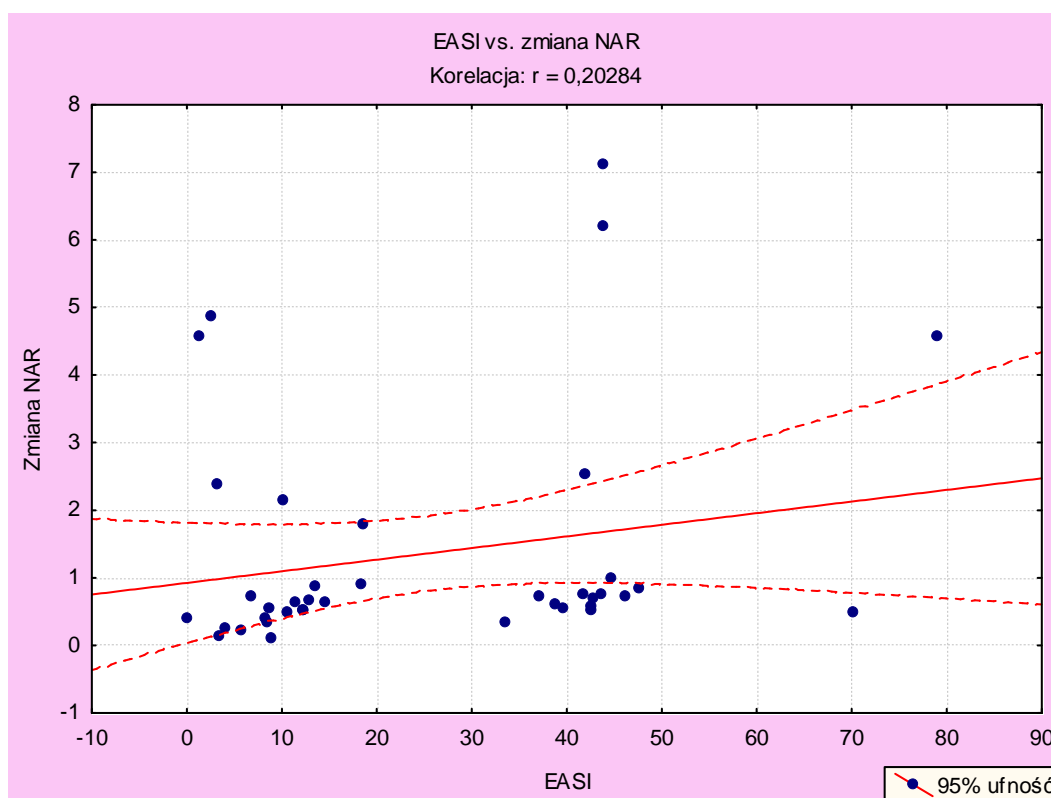
$p < 0,05$



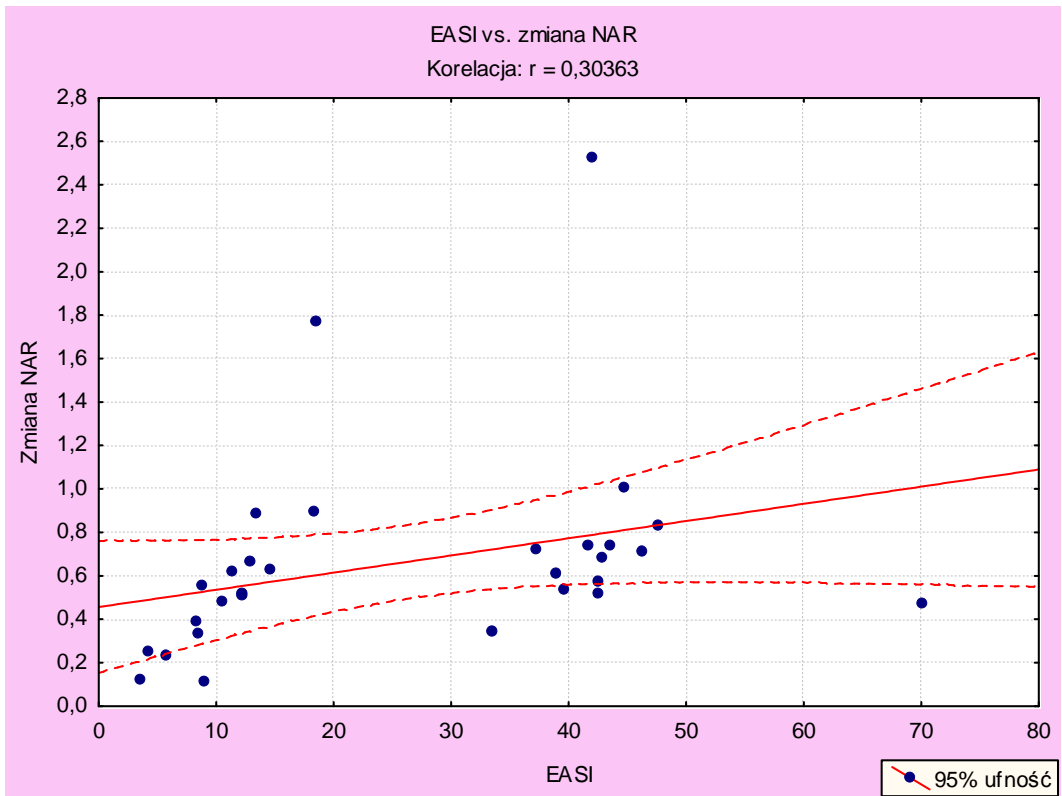
Ryc.24. Zależności pomiędzy W-AZS a zmianą NAR u chorych na AZS oraz ANN (tylko grupa 2b).

$p < 0,05$

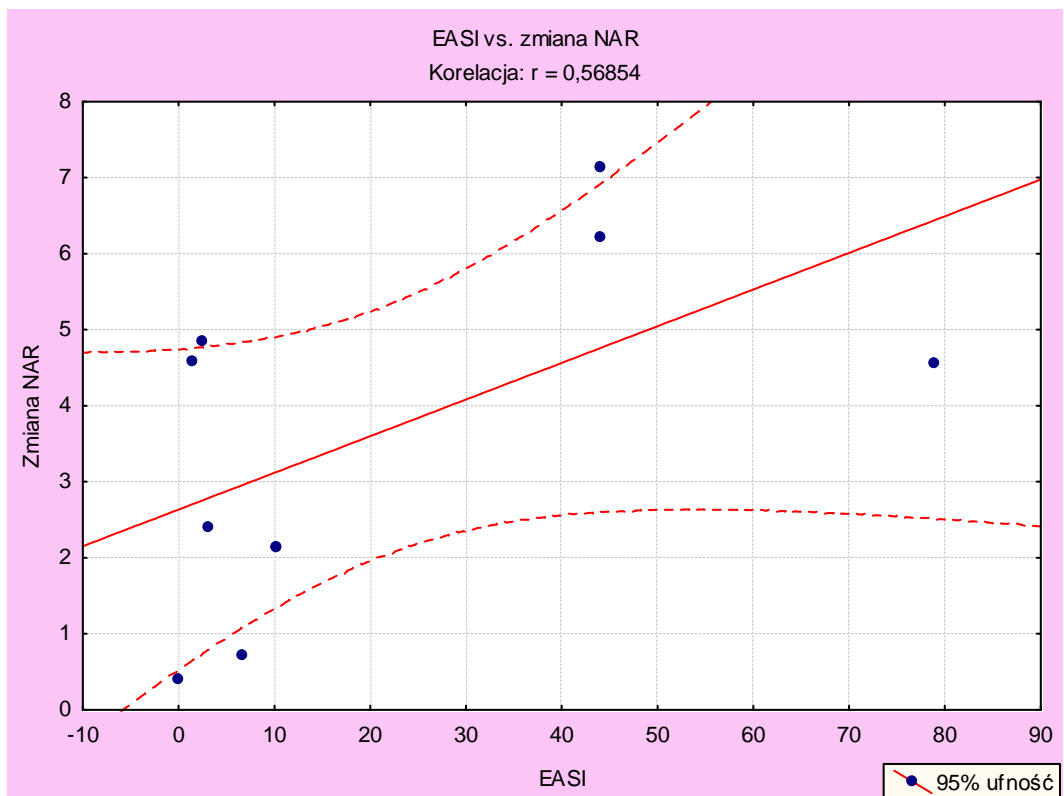
Analogenicznie dokonano analizy zależności pomiędzy badanymi parametrami klinicznymi AZS ocenianymi za pomocą wskaźnika EASI oraz różnicą wzrostu oporów dla przepływającego powietrza (NAR) po prowokacji. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie zależności pomiędzy stanem klinicznym chorych na AZS a wzrostem NAR w żadnej z badanych grup. Współczynniki korelacji Pearsona wynosiły: dla grupy wszystkich chorych na AZS (grupa 1 i grupa 2b) $r = 0,2$ (Ryc.25); w grupie chorych prezentujących tylko objawy AZS (grupa 1) $r = 0,4$ (Ryc.26); w grupie chorych na AZS i ANN (grupa 2b) $r = 0,56$ (Ryc.27).



Ryc.25. Zależności pomiędzy EASI a zmianą NAR w całej grupie chorych na AZS (grupa 1 oraz 2b).

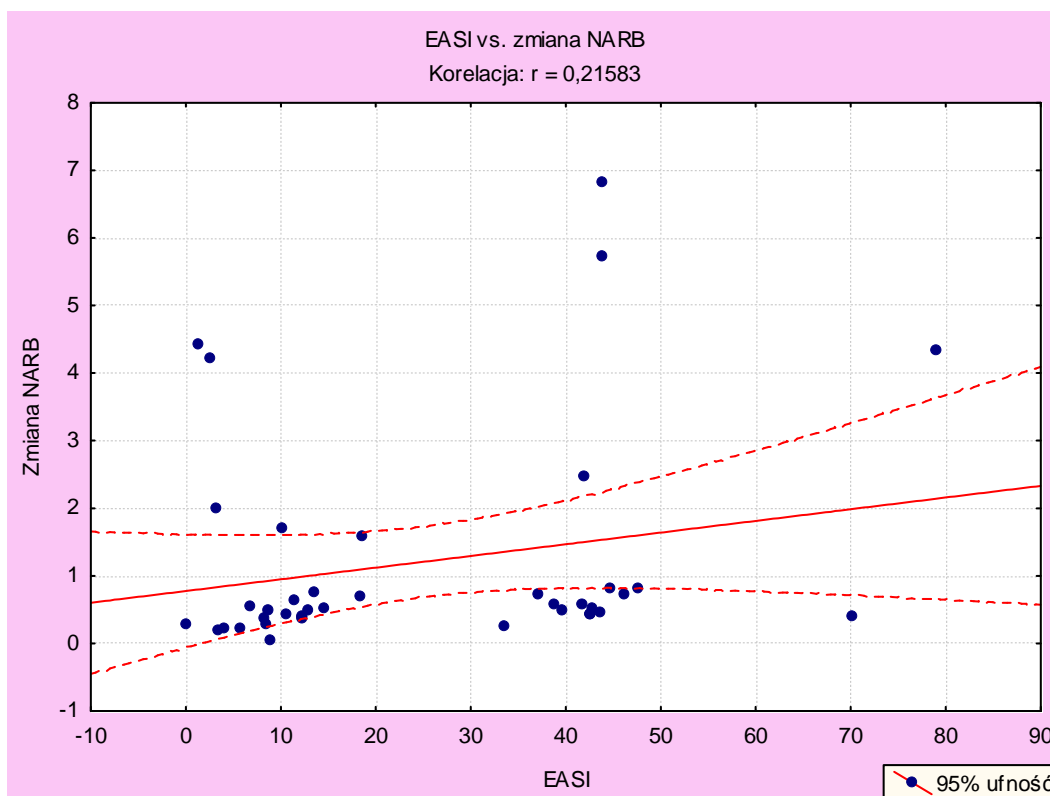


Ryc.26. Zależności pomiędzy EASI a zmianą NAR u chorych na AZS bez objawów ANN (tylko grupa 1).

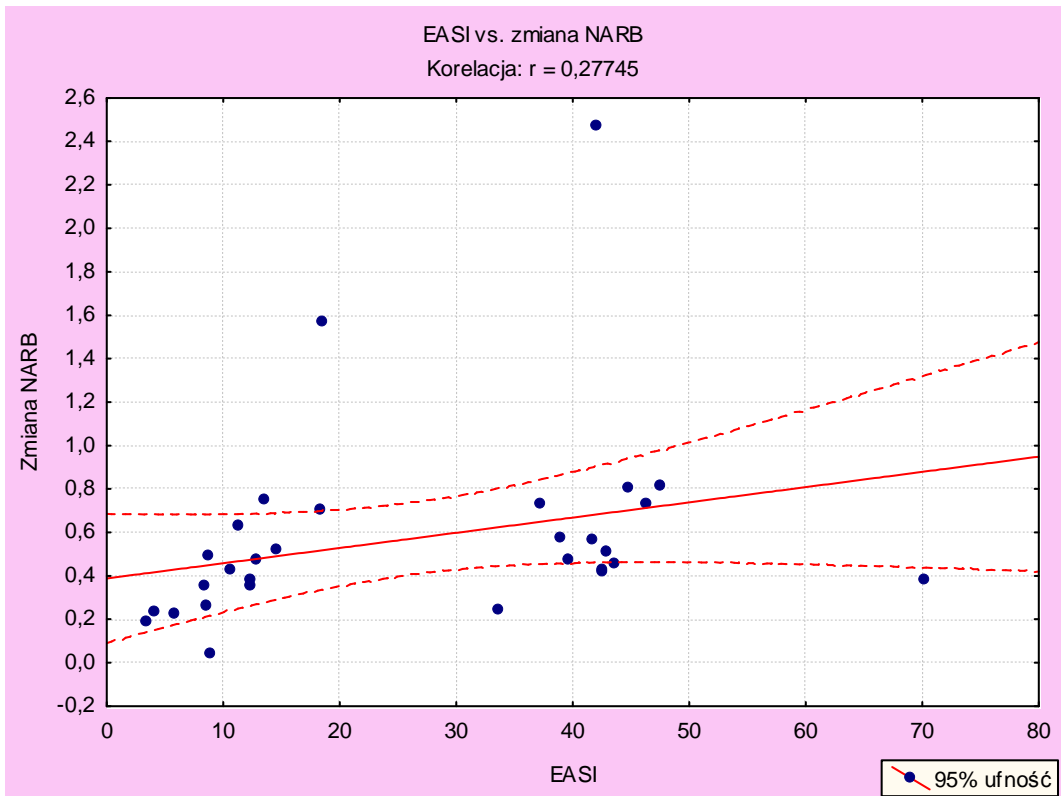


Ryc.27. Zależności pomiędzy EASI a zmianą NAR u chorych na AZS oraz ANN (tylko grupa 2b).

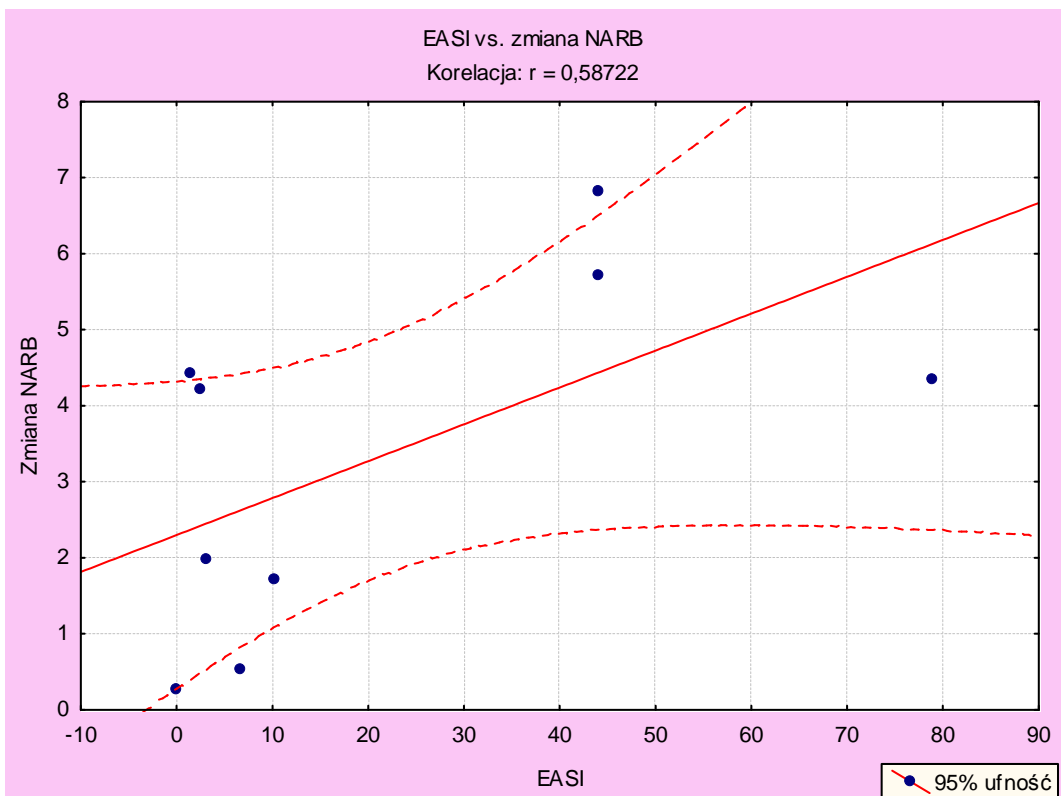
Nie stwierdzono także znamiennej statystycznie zależności pomiędzy stanem klinicznym chorych na AZS ocenianym w oparciu o wskaźnik EASI a wzrostem NARB w żadnej z badanych grup. Współczynniki korelacji wynosiły: dla grupy wszystkich chorych na AZS (grupa 1 i grupa 2b) $r = 0,21$ (Ryc.28); w grupie chorych prezentujących tylko objawy AZS bez ANN (grupa 1) $r = 0,27$ (Ryc.29); w grupie chorych na AZS i ANN (grupa 2b) $r = 0,58$ (Ryc.30).



Ryc.28. Zależności pomiędzy EASI a zmianą NARB w całej grupie chorych na AZS (grupa 1 i 2b).



Ryc.29. Zależności pomiędzy EASI a zmianą NARB u chorych na AZS bez objawów ANN (tylko grupa 1).

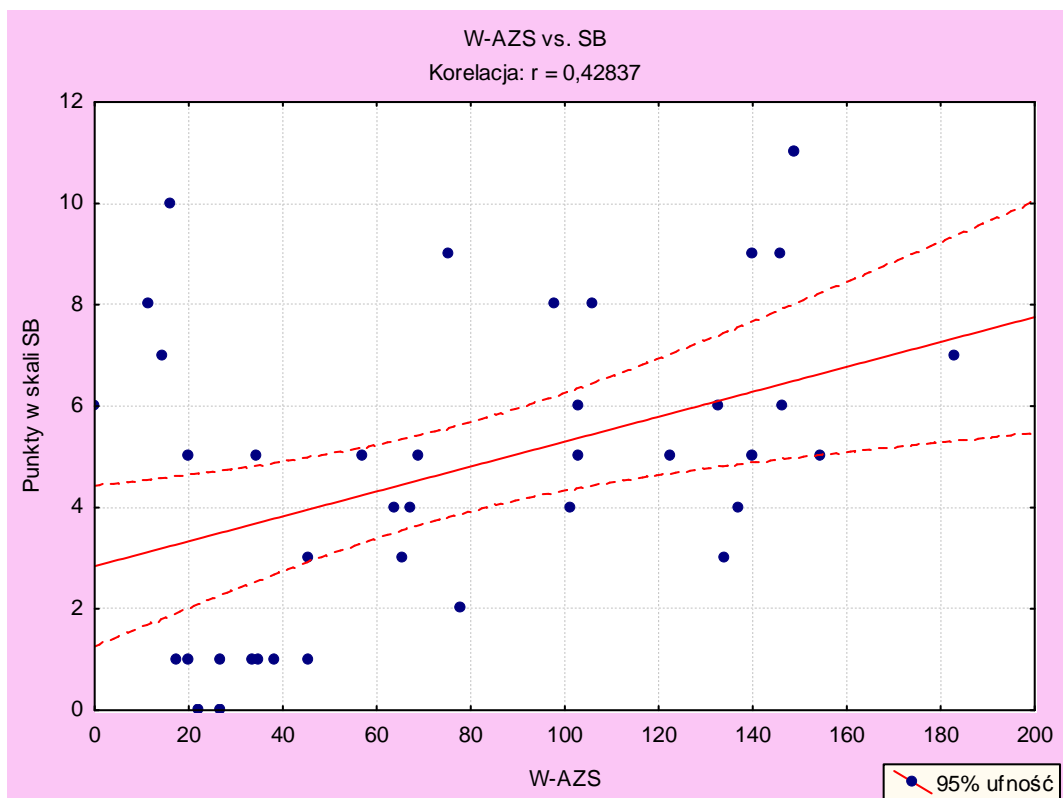


Ryc.30. Zależności pomiędzy EASI a zmianą NARB u chorych na AZS oraz ANN (tylko grupa 2b).

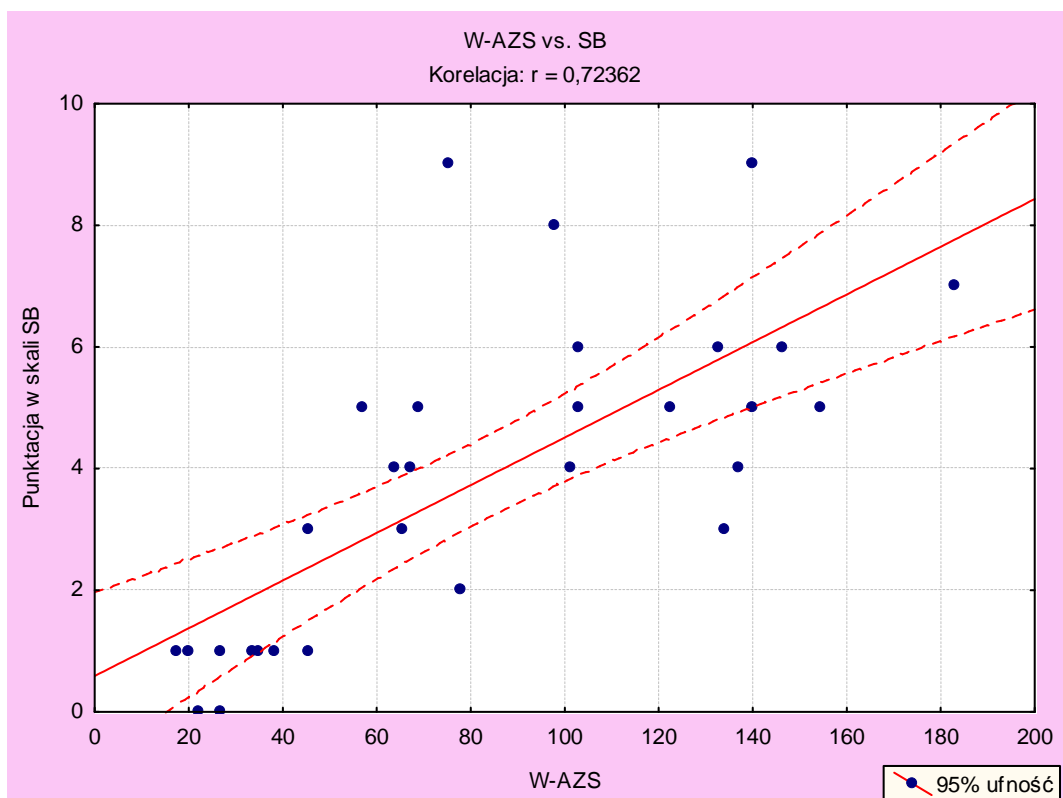
5.6. Wyniki oceny zależności pomiędzy nasileniem stanu zapalnego skóry ocenianego w skali W-AZS i EASI a stopniem reakcji po teście prowokacji donosowej ocenianym na podstawie systemu punktowego według Bousquet'a.

Zależność pomiędzy badanymi parametrami dermatologicznymi (W-AZS oraz EASI) a reakcją po TPD, ocenianą na podstawie systemu punktowego według Bousquet'a, zbadano w grupie pacjentów prezentujących objawy AZS. Analogicznie, do badanej uprzednio zależności nasilenia AZS do parametrów oporów nosowych, analizy dokonano biorąc pod uwagę zarówno wszystkich chorych na AZS (grupa 1 i 2b) jak i uwzględniając wyszczególnienie grupy chorych na AZS i ANN (grupa 2b).

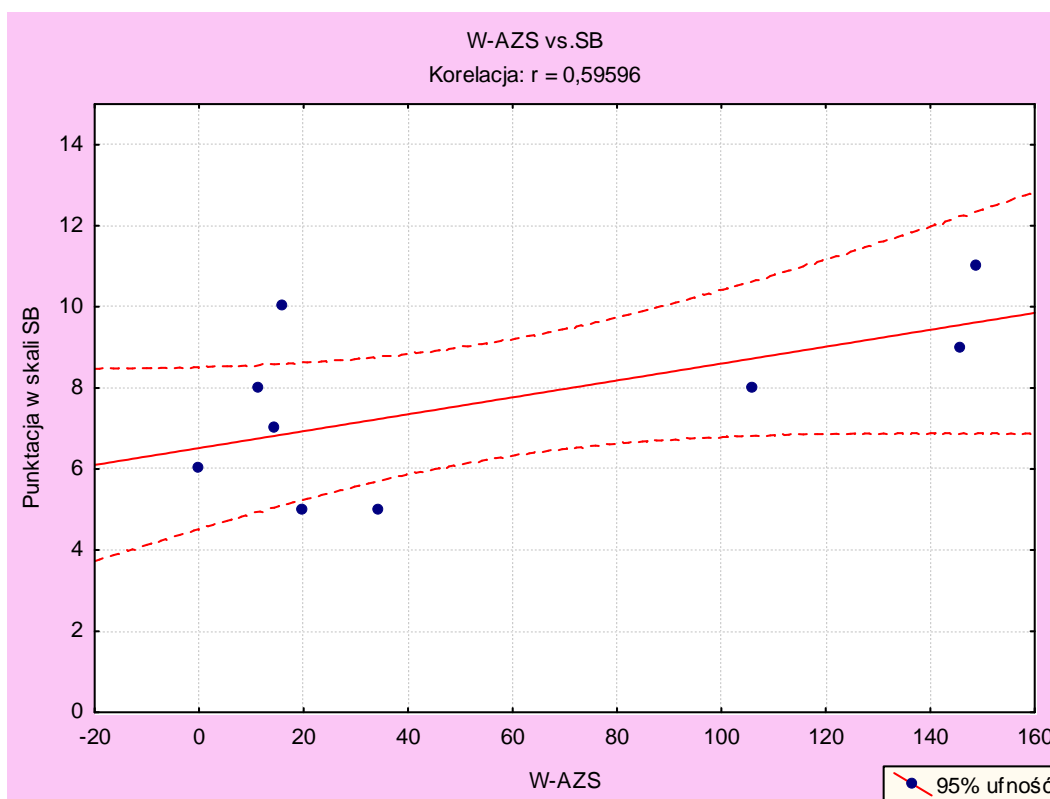
Stwierdzono znamiennej statystycznie korelację pomiędzy wartością punktową uzyskaną przy ocenie stanu klinicznego w skali W-AZS uzyskaną przez wszystkich pacjentów chorych na AZS (grupa 1 i 2b) a reakcją tych chorych po prowokacji ($r=0,42$; $p<0,05$) (Ryc.31). Podobnie kształtowała się sytuacja po wyszczególnieniu grupy chorych prezentujących objawy tylko AZS bez ANN (grupa 1) oraz chorych na AZS i ANN (grupa 2b). W tych wypadkach również uzyskano statystycznie istotne zależności pomiędzy nasileniem stanu zapalnego skóry ocenianego w skali W-AZS a punktacją w skali Bousquet'a. W przypadku grupy 1 - $r=0,72$ ($p< 0,05$) (Ryc.32), a w grupie 2b – $r=0,59$ ($p< 0,05$) (Ryc.33).



Ryc.31. Zależność pomiędzy W-AZS a SB u wszystkich chorych na AZS (grupa 1 i 2b). $p < 0,05$

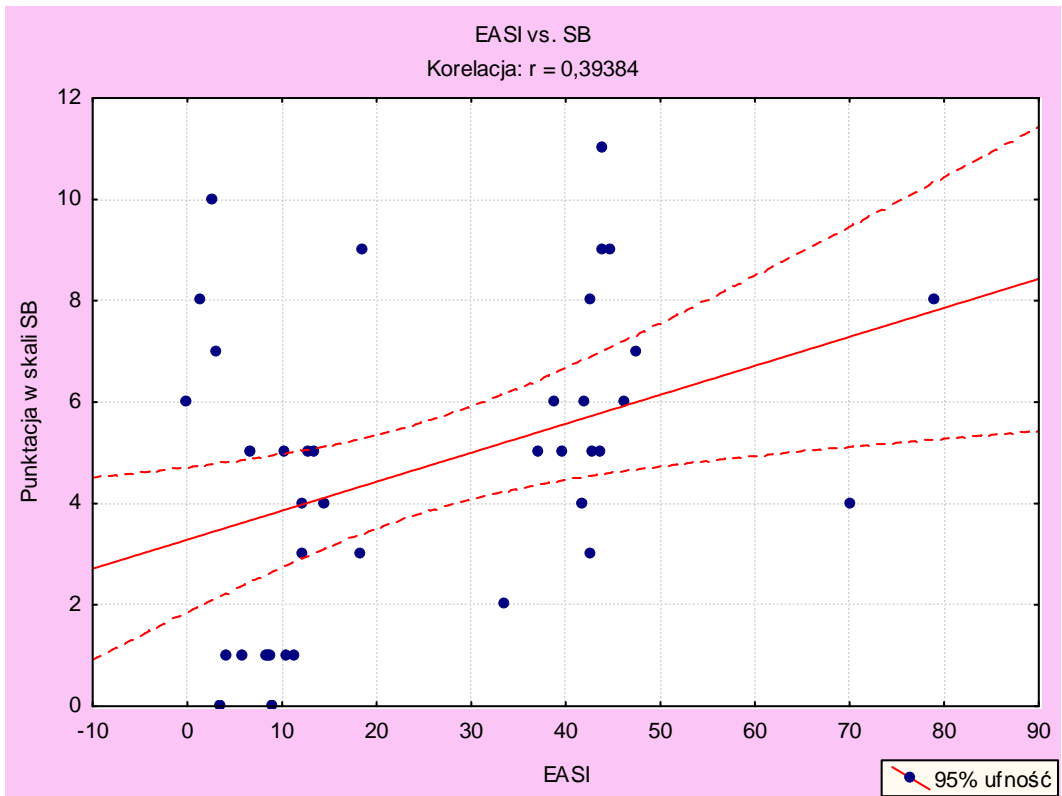


Ryc.32. Zależność pomiędzy W-AZS a SB u chorych na AZS bez objawów ANN (tylko grupa 1). $p < 0,05$

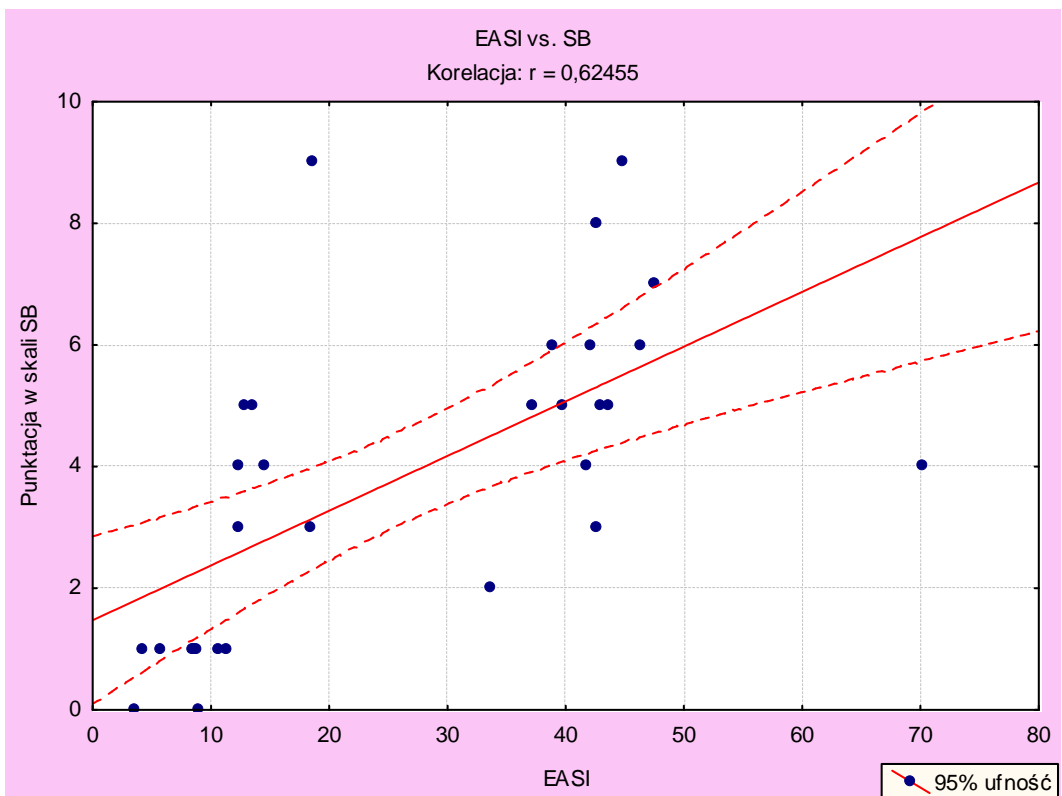


Ryc.33. Zależność pomiędzy W-AZS a SB u chorych na AZS oraz ANN (tylko grupa 2b).
 $p < 0,05$

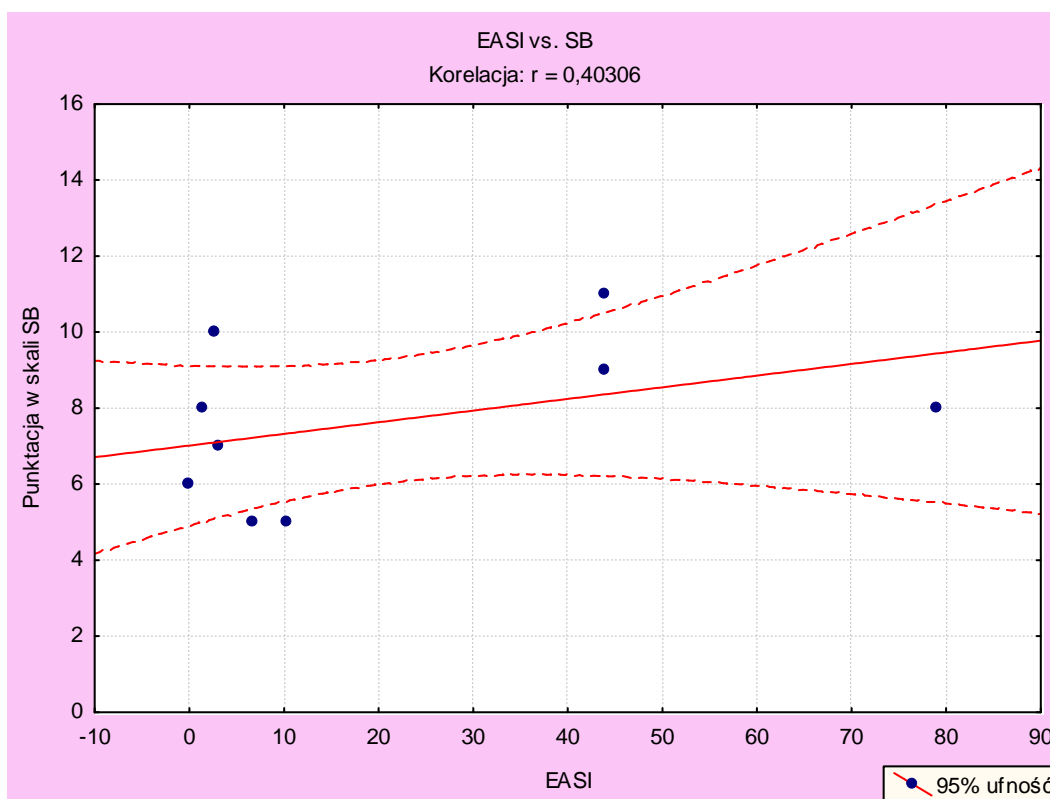
Poddając analizie wszystkich chorych na AZS (grupa 1 i 2b) stwierdzono słabą korelację pomiędzy stanem klinicznym chorych ocenianym w oparciu o skalę EASI a liczbą punktów uzyskaną przez tychże chorych w skali Bousquet'a ($r = 0,39$; $p < 0,05$) (Ryc.34). Podobną zależność uzyskano po wyszczególnieniu grupy chorych prezentujących objawy AZS bez ANN (grupa 1 – Ryc.35) oraz chorych na AZS i ANN (grupa 2b – Ryc.36) (współczynniki korelacji odpowiednio $r=0,62$ oraz $r=0,4$; $p < 0,05$).



Ryc.34. Zależność pomiędzy EASI a SB w całej grupie chorych na AZS (grupa 1 i 2b)
 $p < 0,05$



Ryc.35. Zależność pomiędzy EASI a SB u chorych na AZS bez objawów ANN (tylko grupa 1). $p < 0,05$

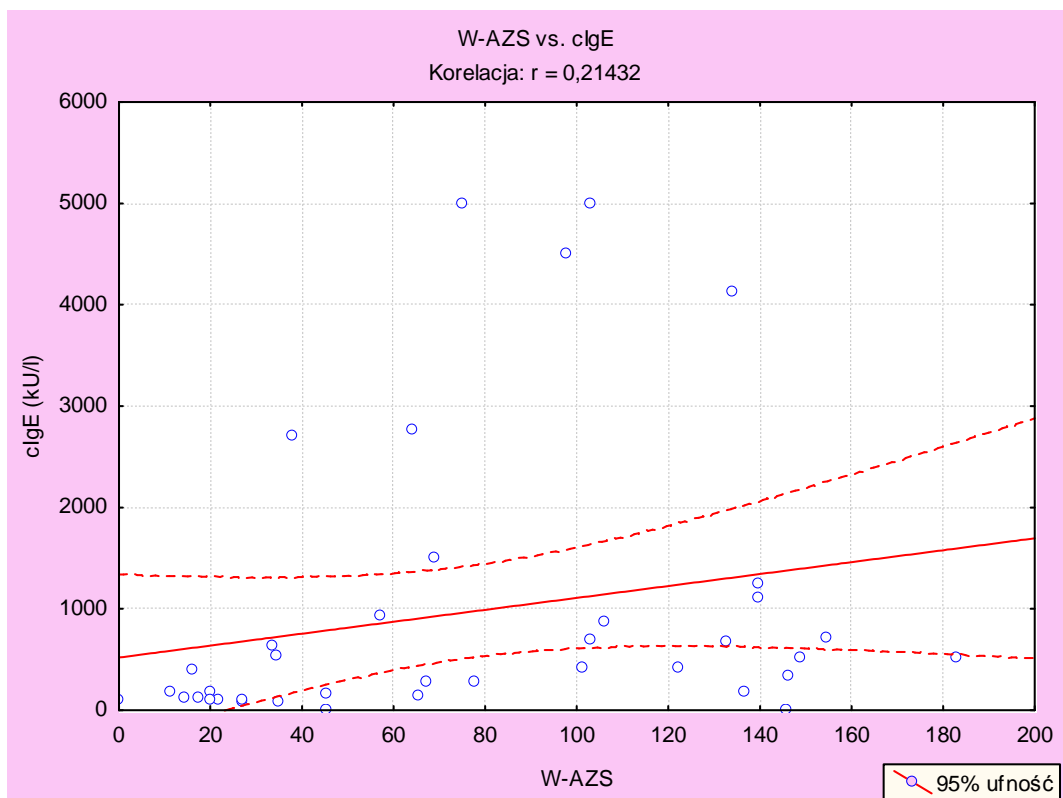


Ryc.36. Zależność pomiędzy EASI a SB u chorych na AZS oraz ANN (tylko grupa 2b).
 $p < 0,05$

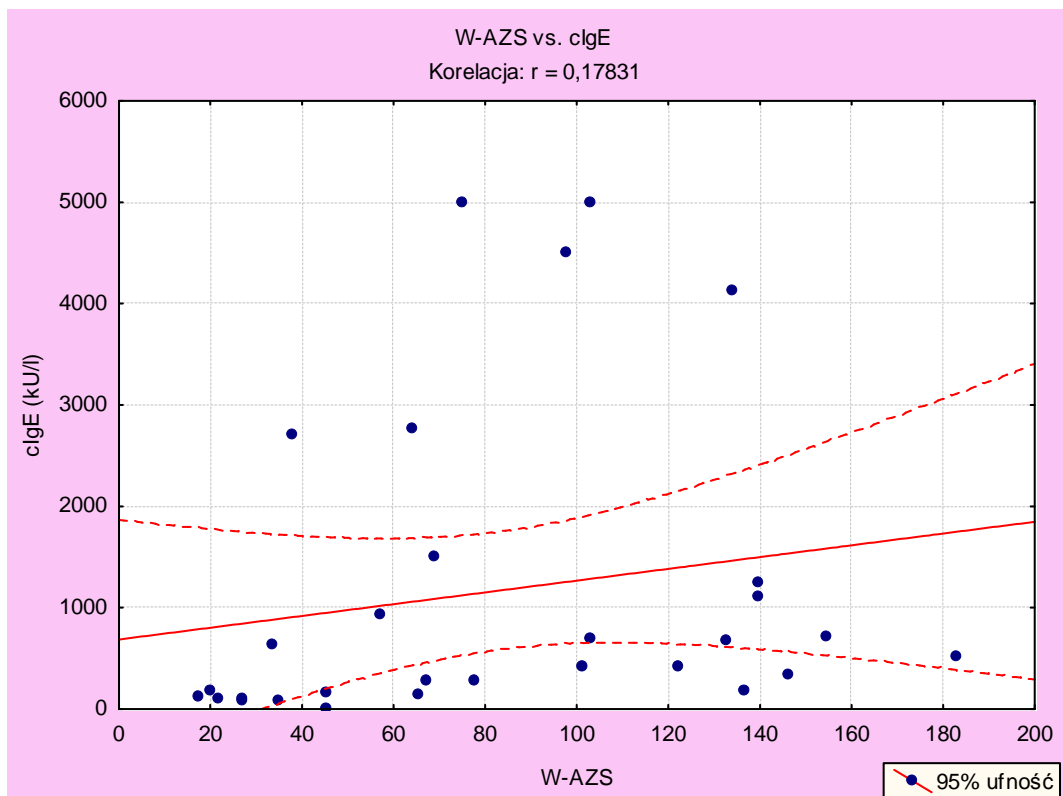
5.7. Wyniki oceny zależności pomiędzy badanymi parametrami nasilenia stanu zapalnego skóry (W-AZS, EASI) a poziomem cIgE w surowicy krwi badanych populacji.

Zależność pomiędzy nasileniem stanu zapalnego skóry ocenianego w skali W-AZS i EASI a stężeniem cIgE zbadano w grupie pacjentów chorych na AZS. Analizy dokonano biorąc pod uwagę wszystkich chorych na AZS (grupa 1 i 2b) oraz uwzględniając wyszczególnienie grupy chorych na AZS i ANN (grupa 2b).

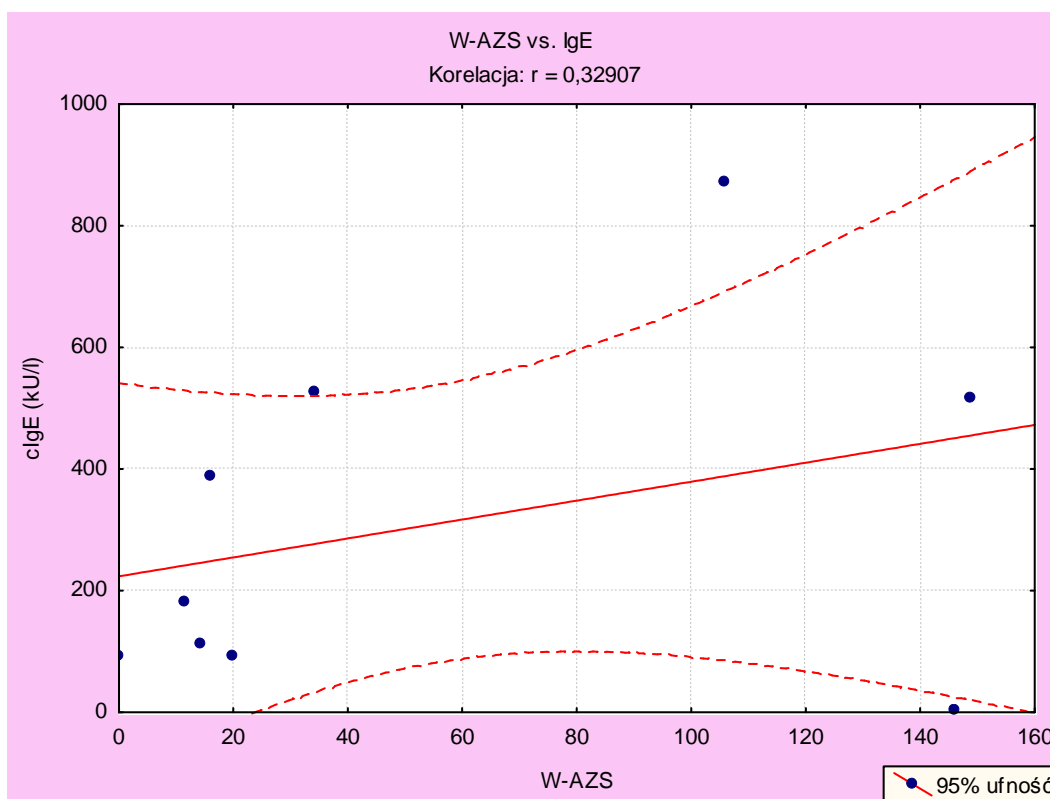
Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności pomiędzy stanem klinicznym chorych ocenianym w oparciu o wskaźnik W-AZS a całkowitym poziomem IgE w surowicy krwi chorych w żadnej z badanych grup chorych (Ryc.37-39).



Ryc.37. Zależność pomiędzy W-AZS a osoczowym stężeniem cIgE u wszystkich chorych na AZS (grupa 1 i 2b).

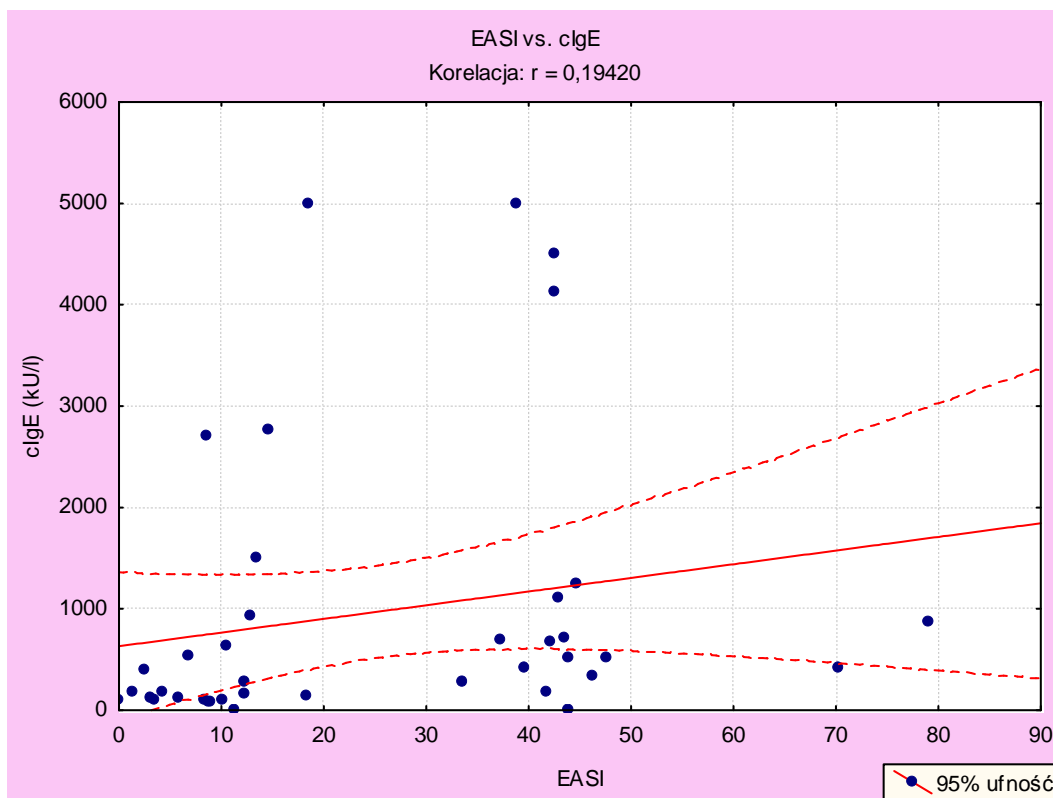


Ryc.38. Zależność pomiędzy W-AZS a osoczowym stężeniem cIgE u chorych na AZS bez objawów ANN (tylko grupa 1).

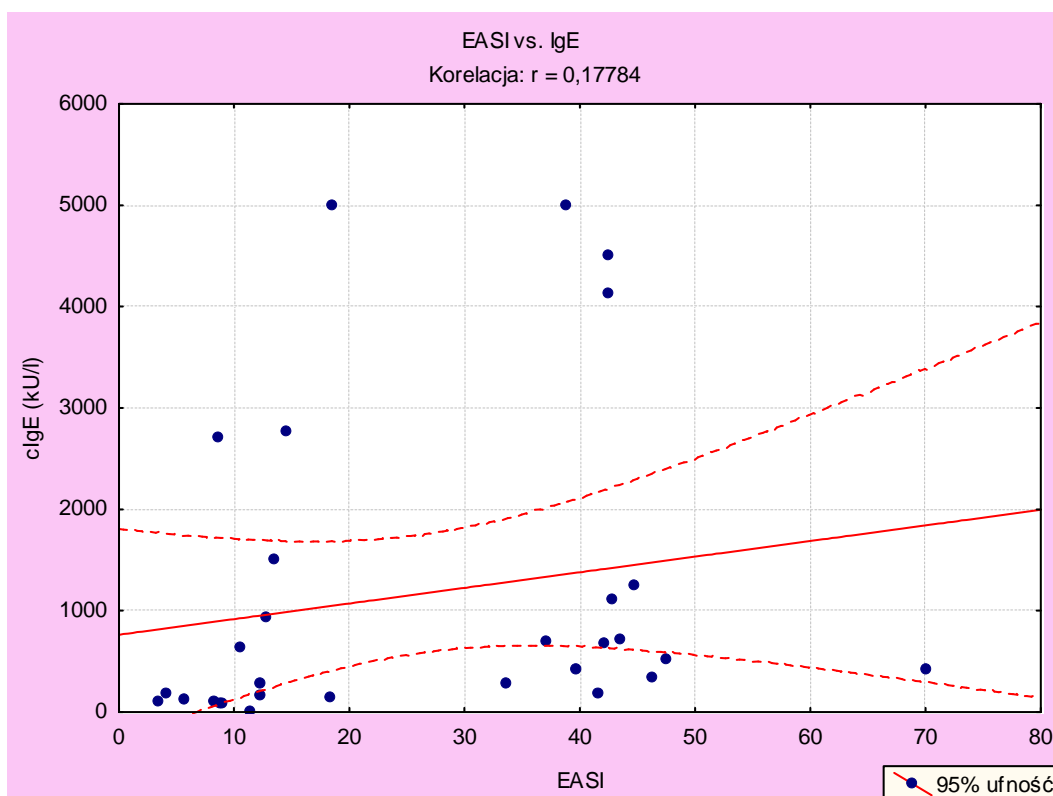


Ryc.39. Zależność pomiędzy W-AZS a osoczowym stężeniem cIgE u chorych na AZS oraz ANN (tylko grupa 2b).

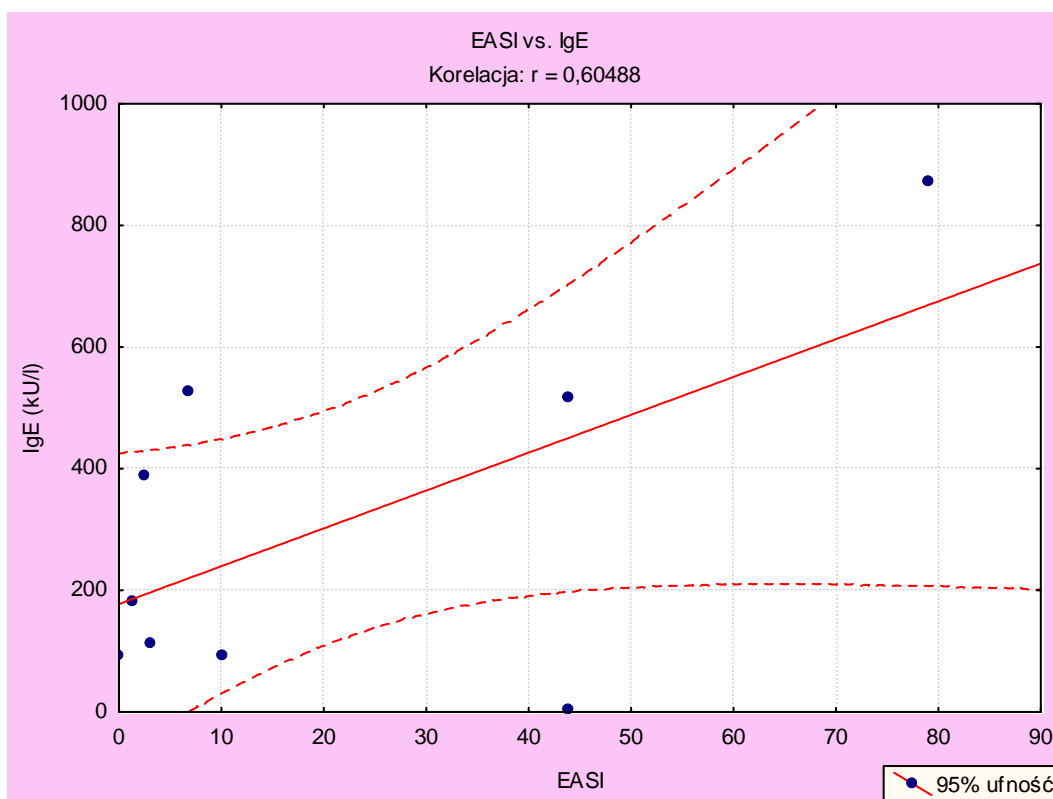
Nie zaobserwowano również statystycznie znamiennej korelacji pomiędzy nasileniem stanu zapalnego skóry ocenianego w skali EASI a stężeniem cIgE w surowicy chorych badanych grup (Ryc.40-42).



Ryc.40. Zależność pomiędzy EASI a osoczym stężeniem cIgE u wszystkich chorych na AZS (grupa 1 i 2b).



Ryc.41. Zależność pomiędzy EASI a osoczym stężeniem cIgE u chorych na AZS bez objawów ANN (tylko grupa 1).



Ryc.42. Zależność pomiędzy EASI a osoczowym stężeniem cIgE u chorych na AZS oraz ANN (tylko grupa 2b).

6.0. DYSKUSJA

W pracy podjęto próbę dowiedzenia istnienia nadreaktywności błony śluzowej nosa u pacjentów chorych na AZS z IgE-zależną alergią powietrzno pochodną. Biorąc pod uwagę istotną predyspozycję chorych na alergiczny typ AZS potwierdzenia takiej nadreaktywności mogłoby stanowić kolejny argument przemawiający za próbą podjęcia alergenowej immunoterapii swoistej w leczeniu wyżej wymienionej grupy chorych, zmniejszyłoby to bowiem ryzyko rozwoju objawów alergii atopowej ze strony układu oddechowego, w tym astmy oskrzelowej. Szczególną uwagę zwrócono na ocenę oporu dróg nosowych dla przepływającego powietrza (NAR) ocenianą przy użyciu rynomanometrii aktywnej przedniej w grupie chorych prezentujących tylko objawy AZS. Powyższe zagadnienie będzie głównym przedmiotem dyskusji, niemniej jednak przedstawione zostaną również wyniki badania podmiotowego oraz wnioski płynące z badania przedmiotowego pacjentów, gdyż i one naszym zdaniem zasługują na uwagę.

6.1. Omówienie wyników badania podmiotowego i przedmiotowego chorych na AZS.

Ogółem badaniu poddano 80 pacjentów. 30 chorych prezentowało objawy tylko AZS, 30 chorych objawy ANN, w tym u 9 osób obserwowano objawy zarówno ANN jak i AZS. Pozostałych 20 osób stanowiło grupę kontrolną zdrowych ochotników. Średni wiek chorych w grupie pacjentów prezentujących objawy AZS wynosił 23 lata, w grupie chorych na ANN – 29 lat. Następnie wyszczególniono grupę prezentującą objawy AZS i ANN, w której średni wiek również wynosił 29 lat. Średnia wieku w grupie zdrowych ochotników wynosiła 31 lat. Pacjenci chorujący na AZS byli nieco młodszy, co tłumaczyć możemy istnieniem zjawiska tzw. „marszu alergicznego” opisywanego przez wielu autorów, wskazującego na fakt, iż choroba atopowa może mieć różną manifestację narządową w poszczególnych okresach życia (38, 112).

Zdecydowanie większa część badanych chorych na AZS była płci żeńskiej. W grupie pacjentów prezentujących objawy jedynie AZS płeć żeńska stanowiła 76%

(23 osoby), natomiast w grupie prezentującej objawy AZS i ANN płci żeńskiej było aż 78% badanych osób. Powyższe dane zgodne są z doniesieniami literaturowymi, podkreślającymi pewną przewagę występowania płci żeńskiej w tym schorzeniu (5). Obok wczesnego wystąpienia choroby, towarzyszących innych chorób z kręgu atopii, czy też rodzinnego wywiadu atopowego, płć żeńska należy w AZS do niekorzystnych rokowniczo cech (92). Według Cooksona i wsp. (23) w związku z pojęciem matczynego piętna genowego, które uwarunkowane jest m.in. modyfikacją odpowiedzi immunologicznej w trakcie życia płodowego, ryzyko dziedziczenia AZS ze strony matki jest większe. Według danych literaturowych pochodzących z Kanady, dzieci matek chorujących w czasie ciąży na astmę atopową są bardziej narażone na ryzyko zachorowania na AZS, ale nie na ANN. Z kolei u dzieci, których matki w trakcie ciąży prezentowały objawy ANN, ryzyko zachorowania na ANN u dzieci wynosiło 70%, natomiast jeśli kobiety ciężarne leczone były donosowymi GKS, ryzyko zachorowania na ANN u dziecka wynosiło 45% (68). Nie stwierdzono ponadto zwiększonej zachorowalności na astmę atopową, ANN i AZS u dzieci urodzonych w wyniku zapłodnienia in vitro, pomimo obserwowanego w tej populacji zwiększonego ryzyka rozwoju różnych innych problemów zdrowotnych (16).

Kolejną z podstawowych cech odnotowanych u większości chorych zarówno na AZS, jak i na ANN był dodatni rodzinny wywiad dotyczący chorób atopowych. W przypadku chorych na AZS dotyczyło to 63% populacji (19 osób), natomiast w grupie chorych na ANN 53% (16 osób), w tym po wyszczególnieniu grupy prezentującej objawy AZS i ANN dotyczyło to 66% badanych (6 osób). Wyżej wymienione dane zgodne są z doniesieniami większości badaczy, którzy określają częstość tego zjawiska na 50-70% (45). W procesie diagnostyczno-leczniczym ważne jest uwzględnienie wywiadu rodzinnego w kierunku chorób atopowych, gdyż obecność atopii wśród krewnych chorego na AZS może być, zgodnie z doniesieniami literaturowymi istotnym czynnikiem prognostycznym (36,45,91). W badaniach grupy naukowców z Tajwanu stwierdzono w przypadku AZS większe znaczenie wywiadu rodzinnego dotyczącego rodzeństwa niż rodziców, natomiast u chorych na przewlekły ANN odwrotną sytuację, wywiad rodzinny dotyczący rodziców miał większe znaczenie niż w odniesieniu do rodzeństwa (62). Według niektórych autorów występowanie w rodzinie AZS jest czynnikiem rokowniczym bardziej niekorzystnym niż występowanie astmy. Z kolei inni badacze sugerują, iż u chorych z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób atopowych AZS

przebiega nieco łagodniej w porównaniu z pacjentami u których ten wywiad był dodatni (36,45,91).

Pacjenci z grupy 1 prezentowali tylko objawy AZS, wywiad osobniczy w kierunku innych schorzeń atopowych był ujemny. Natomiast do grupy 2 zakwalifikowanych zostało 30 chorych na ANN, ponadto 9 spośród nich (30%) prezentowało również objawy AZS, 1 osoba (3,4%) chorowała na astmę, a w 6 przypadkach (20%) obecne były objawy alergicznego nieżyty spojówek. Dla porównania, według doniesień literaturowych ze Szwecji, u 32% chorych na AZS stwierdzono objawy ANN, a współwystępowanie objawów ANN z astmą miało miejsce u 14% badanych (45). W badaniach Terreehorst'a i wsp. obejmujących pacjentów uczulonych na roztocza kurzu domowego, 92% spośród 164 chorych na astmę oraz 85% z grupy 86 chorych na AZS prezentowało objawy ANN (117).

Oceny stanu klinicznego chorych na AZS dokonano w oparciu o punktowy wskaźnik W-AZS zaproponowany przez Silnego i wsp. (107) oraz wskaźnik EASI (Eczema Area and Severity Index), którego autorem jest grupa badaczy pod kierunkiem Hanifina (22). Wskaźnik W-AZS pozwala na obiektywną i precyzyjną ocenę stanu klinicznego chorych na AZS. Opisuje on zarówno objawy podmiotowe jak i przedmiotowe, określa stan zapalny każdej okolicy ciała oraz pozwala na zróżnicowanie wykwitów skórnych charakterystycznych dla ostrego lub przewlekłego stanu zapalnego poprzez zastosowanie odpowiednich mnożników, a tym samym umożliwia porównanie zaawansowania procesu chorobowego u tego samego pacjenta w różnym okresie czasu. Możliwość niezależnej oceny objawów podmiotowych i przedmiotowych umożliwia bardziej precyzyjne wykorzystanie W-AZS w badaniach naukowych. Natomiast wskaźnik EASI jest systemem oceny stanu zapalnego skóry z uwzględnieniem najważniejszych zmian skórnych w odniesieniu do wszystkich okolic ciała. Jest prostą i wygodną metodą oceny stanu klinicznego chorych na AZS oraz zapewnia ciągłość oceny wszystkich, a nie wybranych okolic ciała. Jednak z uwagi na fakt, że nie uwzględnia on objawów podmiotowych (świądu i zaburzeń snu), to wskaźnik W-AZS okazał się w powyższej pracy zdecydowanie bardziej precyzyjny i miarodajny. Wskaźnik EASI jest z kolei rekomendowany do stosowania przez lekarzy praktyków, pozwala w szybki i prosty sposób ocenić działanie leków zewnętrznych i ogólnych (44). Pacjenci prezentujący tylko objawy AZS w skali W-AZS uzyskali wyższą punktację, niż chorzy na AZS i ANN (wartości odpowiednio $82,7 \pm 47,7$ pkt. oraz $55,3 \pm 60,6$ pkt.). Podobnie

kształtowały się wyniki w skali EASI, chorzy na AZS uzyskali średnio $26,2 \pm 18$ pkt., natomiast pacjenci prezentujący objawy AZS i ANN $21,2 \pm 27,8$ pkt. U chorych na ANN aby przeprowadzić TPD, należało zachować odstęp co najmniej dwóch tygodni od ostatniego zaostrzenia objawów ANN, co może uzasadniać również lepszy stan kliniczny zmian skórnych typowych dla AZS we wspomnianej populacji chorych w momencie badania.

6.2. Omówienie wyników badań alergologicznych w badanych grupach.

STP z grupowymi alergenami powietrzno pochodnymi wykonano we wszystkich grupach badanych oraz w grupie kontrolnej. Jest to metoda o bardzo istotnym znaczeniu w diagnostyce alergii IgE-zależnej przydatna szczególnie dla lekarzy praktyków. Przez lata STP podlegały licznym modyfikacjom, które dotyczyły mocy wyciągów alergenowych, ich standaryzacji, bezpieczeństwa stosowania, odpowiedniego sposobu przechowywania oraz obiektywizacji oceny, uzyskując w ten sposób możliwości lepszej, bardziej precyzyjnej diagnostyki chorób atopowych przy użyciu badania reaktywności skóry (57,75). Polskie Towarzystwo Alergologiczne zaleca wykonywanie STP w obrębie niezmienionej skóry dłoniowej części przedramion (57). Dopuszcza się wprawdzie możliwość wykonywania STP na skórze pleców, za czym przemawia większa powierzchnia i reaktywność skóry, jednak na korzyść pierwszej z wyżej wymienionych metod przemawia zdecydowanie możliwość ograniczenia penetracji alergenu poprzez nałożenie opaski uciskowej w wypadku nadmiernego odczynu oraz objawów niepożądanych mogących wystąpić w trakcie badania. Nie bez znaczenia pozostaje również walor edukacyjny w stosunku do pacjenta (57). Do wykonywania STP użyto lancetu Morrow-Browna, który jest wystandaryzowanym, sterylnym, jednorazowym nożykiem o 1 mm ostrzu, zapewniającym przy prostopadłym ustawieniu nakłucie naskórka na głębokość ok. 0,4 mm bez dodatkowej traumatyzacji tkanek oraz bez wywoływania krwawienia, co pozwala uniknąć fałszywie dodatnich wyników STP. Pod skórę w wyniku nakłucia wprowadza się jedynie około 5 μ l każdego z testowanych wyciągów alergenowych, dlatego ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej jest bardzo niewielkie (57,75).

Jak wspomniano w rozdziale „Materiał i metodyka”, u 11 spośród 30 chorych na AZS wykonanie STP było niemożliwe ze względu na znaczne nasilenie stanu zapalnego oraz rozległość zmian skórnych. W tym wypadku posłużono się oznaczeniem stężenia asIgE skierowanych przeciwko podejrzanym alergenom w surowicy krwi. Na podstawie przeprowadzonych STP u ponad połowy chorych na AZS potwierdzono uczulenie na alergeny pyłków roślin, w tym najczęściej na alergeny pyłku drzew, traw i zbóż. U 38% spośród w/w pacjentów stwierdzono alergię powietrzno pochodną w odniesieniu do alergenów roztoczowych. Zdecydowanie rzadsze w tej grupie było uczulenie na alergeny pochodzenia zwierzęcego oraz alergeny grzybów pleśniowych i drożdżopodobnych, które w obu wypadkach stanowiło 14%. Podobnie kształtowała się sytuacja w grupie chorych na AZS i ANN, u 57% stwierdzono alergię powietrzno pochodną w odniesieniu do alergenów pyłku traw, zbóż i drzew, u 38% w odniesieniu do chwastów, natomiast 29% pacjentów było uczulonych na roztocze kurzu domowego. Żaden z chorych prezentujących objawy AZS i ANN nie wykazywał alergii powietrzno pochodnej w odniesieniu do alergenów pochodzenia zwierzęcego oraz alergenów grzybów pleśniowych. Z kolei w grupie chorych na ANN najczęściej dodatnie wyniki STP odnotowano w odniesieniu do traw i zbóż (52,4%), 47,6% uczulonych było na alergeny pyłku drzew, natomiast u 28,6% pacjentów stwierdzono uczulenie na alergeny pyłku chwastów oraz roztocza kurzu domowego. Tylko 1 osoba w powyższej grupie (4,3%) uzyskała dodatni wynik STP z alergenami grzybów pleśniowych, natomiast żaden z pacjentów w tej grupie nie wykazywał alergii powietrzno pochodnej w odniesieniu do alergenów pochodzenia zwierzęcego. Powyższe wyniki potwierdzają szereg dostępnych danych literaturowych dotyczących częstości uczulenia na poszczególne alergeny powietrzno pochodne (10,29,45,105).

W zależności od rodzaju alergenu stwierdza się różną lokalizację narządową choroby atopowej. Uczulenie na roztocza kurzu domowego i sierść oraz nakórek kota koreluje z częstotliwością i ciężkością zarówno ANN, jak i astmy oskrzelowej (113). Uczulenie na zarodniki *Alternaria* powoduje głównie astmę oskrzelową, a na pyłki traw i drzew częściej dotyczy chorych na alergiczny nieżyt nosa (104). Zjawisko to jest związane z rozmiarem cząsteczki antygeny. Wielkość pyłków traw mieści się w przedziale 10 – 100 μm i stąd osadzają się one w górnych drogach oddechowych. Pamiętać jednak należy, iż zmiana warunków atmosferycznych może

wpływać na właściwości fizyko-chemiczne pyłków i modyfikować objawy choroby, gdyż ziarno pyłku jest tylko „nośnikiem” alergenów. W czasie opadów deszczu lub utrzymywania się mgły ziarna pyłku mogą chłonać parę wodną z atmosfery, pęcznieć, a następnie pękać, w efekcie czego do środowiska uwalniają się alergeny w formie drobnych cząstek o średnicy około 2,5 mikrona (56). Następnie alergeny mogą osadzać się na cząsteczkach skrobi wewnątrz ziaren pyłku, cząsteczkach sadzy lub spalin silników Diesla lub unosić się w atmosferze w formie mgły wodnej. Tak powstałe cząsteczki są prawie 20-krotnie mniejsze od ziaren pyłku traw, stąd łatwo penetrują do dolnych dróg oddechowych wywołując przykładowo napady astmy oskrzelowej (56) lub wchodzi w kontakt ze skórą, stymulując rozwój alergicznych zmian zapalnych.

Roztocze kurzu domowego występuje we wszystkich rejonach świata i są uznawane za główne alergeny kurzu. W jednym gramie kurzu stwierdzić można obecność nawet 100-500 osobników. Silnie alergizujące kulki odchodów roztocza, z uwagi na swoje małe rozmiary mogą wnikać głęboko do drzewa oskrzelowego, a tym samym, być czynnikiem etiopatogenetycznym astmy atopowej oraz całorocznego ANN. Bezsporna jest też rola roztocza kurzu domowego w patogenezie AZS (45). U chorych na AZS często uzyskuje się dodatnie wyniki STP w odniesieniu do alergenów roztoczowych, jak również w surowicy tych chorych stwierdza się często asIgE dla w/w alergenów. Ponadto często u tych chorych dodatnie są również tzw. atopowe testy płatkowe (ATP) z alergenami roztocza, co potwierdza z kolei rozwój reakcji nadwrażliwości typu kontaktowego, a zatem możliwość wywołania u chorych na AZS zmian skórnych poprzez kontaktowe działanie tych alergenów przy udziale asIgE skierowanych przeciwko alergenom roztoczowym (28). Niektórzy autorzy podkreślają znaczenie poszerzenia diagnostyki nadwrażliwości na alergeny powietrzno pochodne o ATP (14,95,33). W jednym z przeprowadzonych badań włączenie do diagnostyki ATP spowodowało statystycznie istotny wzrost wykrywania nadwrażliwości na roztocze kurzu domowego (o 17,4%), w porównaniu z wynikami uzyskanymi w przypadku standardowo wykonywanych STP i oznaczeń poziomu asIgE. Podobnie dla alergenu pyłku brzozy odsetek ten zwiększył się o 13,8% i był także znamieny statystycznie. Dla pyłków traw i sierści kota, różnice te nie były statystycznie znamienne, ale zwiększały wykrywalność nadwrażliwości na te alergeny (95). Z kolei Tworek i wsp. w swoich badaniach podkreślają rolę roztocza spizarnianego jako przyczyny

przewlekłego ANN. 40% spośród przebadanych chorych na przewlekły ANN wykazywało uczulenie w stosunku do co najmniej jednego alergenów roztoczy spżarnianych (*Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*) (121).

Nieco mniej poznany zagadnieniem jest rola alergenów grzybów pleśniowych i drożdżopodobnych w chorobach atopowych, a w szczególności w AZS. W badanym materiale uzyskano dodatnie wyniki STP w odniesieniu do dwóch gatunków pleśni: *Cladosporium herbarum* oraz *Alternaria alternata*. Badacze w północnych stanach USA zaobserwowali, że objawy AZS u części chorych cofają się zimą, nawracają wiosną, nasilają się latem, osiągając największe nasilenie jesienią w okresie opadania liści z drzew, co może być wyrazem nadwrażliwości na alergeny grzybów pleśniowych (90).

W grupie kontrolnej zdrowych ochotników wyniki przeprowadzonych STP były ujemne. Osoby te nie wykazywały żadnych objawów chorób alergicznych. Natomiast według danych literaturowych dodatnie wyniki STP w odniesieniu do różnych alergenów powietrzno pochodnych stwierdza się u 25% zdrowej populacji (74). Badacze azjatyccy odnotowali dodatnie wyniki STP z alergenami roztocza kurzu domowego aż u 52,4% zdrowych osób (17). Dodatnie wyniki STP u osób, które nie prezentują żadnych objawów klinicznych chorób atopowych, mogą oznaczać potencjalną zdolność do reakcji alergicznej lub „klinicznie niema” alergię, która może w przyszłości wystąpić w formie pełnoobjawowej (108). Biorąc pod uwagę powyższe rozważania należy bardzo ostrożnie i dokładnie interpretować wyniki STP, tak, aby nie wnioskować na temat alergii tylko na podstawie dodatniego wyniku STP. Z drugiej jednak strony nie lekceważyć potencjalnej możliwości wystąpienia objawów w przyszłości i ewentualnie przy dodatnim wywiadzie osobniczym lub rodzinnym wdrożyć odpowiednią prewencję chorób alergicznych (38).

Jednym z przełomowych momentów w rozwoju alergologii okazał się rok 1967 (26). Opisano wówczas nową klasę przeciwciał, które nazwano IgE oraz opracowano pierwsze metody pozwalające na określenie poziomu tych przeciwciał w surowicy. Odkrycie to stało się początkiem rozwoju badań nad patomechanizmem chorób alergicznych (71). Atopię zdefiniowano wówczas jako genetycznie uwarunkowaną skłonność do nadmiernej i niekontrolowanej produkcji IgE w

odpowiedzi na zewnątrzpochodne alergeny środowiskowe (29). U chorych prezentujących objawy AZS obserwuje się zwykle wysokie poziomy cIgE w surowicy krwi. Ponadto są one wyższe w porównaniu z chorymi na ANN i astmę atopową (29,30).

W obrębie skóry chorych na AZS stwierdza się liczne komórki Lagerhansa z cząsteczką IgE na swej powierzchni, które wydają się odgrywać ważną rolę w skórnej prezentacji alergenu komórkom Th2 (30). Komórki Th2 są odpowiedzialne za podwyższony surowiczy poziom IgE oraz eozynofilię (63). Wiązanie cząsteczki IgE z powierzchnią komórki Langerhansa odbywa się pierwotnie poprzez receptory o wysokim powinowactwie dla IgE. Przy czym osobników zdrowych oraz pacjentów z objawami alergii ze strony układu oddechowego cechuje niska powierzchniowa ekspresja FcεR1, a u chorych na AZS jest ona wysoka (30). Stwierdzono ponadto korelację pomiędzy ekspresją FcεR1 na powierzchni komórek Langerhansa a surowiczym poziomem IgE (30).

Oznaczenie surowiczego poziomu całkowitego IgE zostało przeprowadzone we wszystkich grupach badanych oraz w grupie kontrolnej. Spośród chorych na AZS 86% prezentowało podwyższony poziom cIgE, u 14% było ono w granicach normy, podobnie kształtowała się sytuacja w grupie prezentującej objawy ANN, gdzie u 71% osób stwierdzono podwyższone cIgE, a u 29% było ono w granicach normy oraz u chorych na AZS i ANN – wartości odpowiednio 67% i 33%. W grupie zdrowych ochotników wszystkie uzyskane poziomy cIgE były w zakresie normy. Zdecydowanie najwyższy średni poziom cIgE uzyskano w grupie chorych na AZS (1166 kU/I). W populacji chorych na AZS i ANN średnia wartość cIgE wyniosła 309,4 kU/I i była wyższa od wartości uzyskanej w grupie chorych na ANN (270,6 kU/I). Powyższe wyniki nie są w pełni zgodne z doniesieniami literaturowymi, według których średnia wartość poziomu cIgE w surowicy jest wyższa u chorych na AZS wykazujących objawy innych chorób atopowych: astmy atopowej, alergicznego nieżytu nosa, czy też alergicznego nieżytu spojówek (110, 125).

Jak już wspomniano, u pewnego odsetka pacjentów surowiczy poziom cIgE, pomimo dodatnich wyników STP, był w granicach normy. Z danych literaturowych wynika, że prawidłowy poziom cIgE w przypadku IgE-zależnej alergii powietrzno-pochodnej jest zjawiskiem dotyczącym 15 do 20% populacji pacjentów i dlatego prawidłowa diagnostyka alergologiczna powinna być zawsze kontynuowana w przypadkach klinicznie wskazujących na tło atopowe pomimo prawidłowego

poziomu cIgE w surowicy krwi badanych (29). Zaznaczyć także należy, że podwyższenie poziomu cIgE może wystąpić nie tylko w przebiegu chorób z kręgu atopii, ale też w związku z innymi przyczynami, takimi jak np. infestacje pasożytnicze (30).

Oznaczenia asIgE w odniesieniu do wybranych na podstawie wywiadu oraz wyników STP alergenów wykonano we wszystkich grupach badanych. Uzyskane wartości, podobnie jak wyniki STP, w znacznym stopniu zgodne były z doniesieniami literaturowymi w zakresie profilu alergii powietrzno pochodnej (10,29,45,105).

W grupie chorych na AZS najczęściej dodatnie wyniki oznaczeń uzyskano dla asIgE w odniesieniu do roztocza kurzu domowego (56,6%) oraz alergenów pyłku drzew (brzoza 50%), najrzadziej stwierdzano uczulenie na sierść i naskórek kota oraz psa (w obu wypadkach 3,3%).

W grupie pacjentów prezentujących objawy ANN najczęściej dodatnie wyniki oznaczeń asIgE odnotowano w odniesieniu do alergenów pyłku drzew (brzoza 38%, olcha i leszczyna 14,3%), traw (kłosówka i tymotka 28,6%), chwastów (bylica 28,6%). Tylko u 9,5% (dwie osoby) stwierdzono uczulenie na alergeny grzybów pleśniowych (*Alternaria alternata*).

Spośród chorych na AZS i ANN najczęściej dodatnie wyniki oznaczeń asIgE uzyskano w odniesieniu do alergenu pyłku brzozy (44,4%), częste było również uczulenie na roztocze kurzu domowego, alergeny pyłku kłosówki i bylicy (33,4%). Tylko u 1 osoby (co stanowiło 11%) stwierdzono obecność asIgE w odniesieniu do pleśni (*Alternaria alternata*).

Jak już wcześniej wspomniano, profil alergenowy ma wpływ na różną lokalizację narządową choroby atopowej. Ponadto coraz częściej podkreśla się wielonarządowy charakter IgE-zależnego procesu zapalnego. Według niektórych autorów u dzieci chorych na AZS obecność (we wczesnym okresie dziecięcym) asIgE w odniesieniu do roztocza kurzu domowego jest poważnym czynnikiem ryzyka rozwoju w przyszłości astmy atopowej (9). Ponadto nadreaktywność oskrzeli częściej stwierdza się u osób uczulonych na tzw. alergeny wewnątrzdomowe, czyli roztocze kurzu domowego i sierść oraz naskórek kota (9). Ciekawych obserwacji dokonali Naclerio i wsp, którzy badali poziom asIgE w odniesieniu do pyłku ambrozji po swoistym TPD z tymże alergenem. Odnotowali oni wzrost asIgE już w

pierwszym tygodniu po prowokacji, w czwartym tygodniu stężenie asIgE osiągnęło 180% wartości wyjściowej i pozostawało podwyższone przez 8 tygodni (76).

6.3. Wyniki oceny oporu dróg nosowych dla przepływającego powietrza (NAR).

Jak już wcześniej wspomniano, naturalna kolejność rozwoju chorób atopowych jest nazywana marszem alergicznym, który charakteryzuje się typową sekwencją nasilania się objawów klinicznych AZS, astmy atopowej i ANN, przy czym pewne objawy stają się dominujące, podczas gdy inne pozostają zdecydowanie mniej wyrażone (111). Generalnie objawy kliniczne AZS poprzedzają zwykle rozwój astmy atopowej oraz ANN, co sugeruje, że w pewnych przypadkach AZS byłoby swego rodzaju „punktem startu” do rozwoju choroby atopowej rozumianej jako całość łącząca wszystkie trzy wymienione wyżej schorzenia (112). Z kolei u innych pacjentów to ANN może poprzedzać rozwój astmy atopowej i tym samym spełniać rolę „punktu startowego” (112). Powyższe stwierdzenia dowodzą ogromnej złożoności procesu zapalenia alergicznego. Dlatego powołując się na liczne publikacje podkreślające wielonarządowy charakter chorób atopowych, w niniejszej pracy zdecydowano się podjąć próbę oceny ewentualnej nadreaktywności błony śluzowej nosa u chorych na atopowe zapalenie skóry z IgE-zależną alergią powietrzno pochodną.

W dostępnym piśmiennictwie wiele jest doniesień na temat wzajemnych powiązań ANN i astmy atopowej, natomiast informacje dotyczące związku pomiędzy AZS a ANN obejmują głównie dane epidemiologiczne. Jak już wcześniej wspomniano w rozdziale „Wstęp”, Akei i wsp. w swoim badaniu na modelu mysim dowiedli, że powtarzalna przezskórna ekspozycja na alergen powietrzno pochodny *Aspergillus fumigatus* może indukować zmiany skórne o charakterze AZS oraz następczą reakcję alergiczną ze strony górnych dróg oddechowych. Jako pierwsi wykazali oni, że przezskórne uczulenie może poprzedzać wystąpienie nadreaktywności błony śluzowej nosa na metacholinę (2).

Ocenę oporu dróg nosowych dla przepływającego powietrza (NAR) zarówno przed, jak i po prowokacji, przeprowadzono we wszystkich grupach badanych oraz w

grupie zdrowych ochotników. Parametry wyjściowe badanych grup nie różniły się między sobą pod względem wartości NAR ocenianego według metody standardowej oraz metody Bromsa. W każdej z badanych grup zaobserwowano wzrost NAR po prowokacji zarówno według metody standardowej, jak i Bromsa. Przy zastosowaniu metody standardowej, w grupie chorych na AZS, NAR po prowokacji wzrósł o 126,9%, w metodzie Bromsa o 135,7%. Z kolei w populacji chorych na ANN, NAR wzrósł odpowiednio o 581,2% i 688%, wśród pacjentów prezentujących objawy AZS i ANN odnotowano wzrost NAR aż o 811% w metodzie standardowej i o 1074% w metodzie Bromsa. Dla porównania w grupie zdrowych ochotników wzrost NAR wyniósł odpowiednio 29,4% i 42,1%. Zatem zdecydowanie najwyższy wzrost NAR po prowokacji odnotowano w grupie chorych na ANN prezentujących również objawy AZS, a uzyskane wyniki były istotnie różne i wyraźnie odbiegały od uzyskanych w pozostałych dwóch grupach, z którymi były porównywane. Jednak na szczególną uwagę zasługuje wzrost NAR po prowokacji w grupie chorych na AZS z ujemnym wywiadem osobniczym w kierunku innych chorób atopowych. Powyższy wynik może dowodzić istnienia nadreaktywności błony śluzowej nosa u niektórych osobników chorych na AZS, którzy dotychczas nie zaprezentowali objawów AZS.

Jak już wcześniej wspomniano, od wielu lat podkreśla się związki pomiędzy ANN a astmą atopową. Choroby te często współistnieją u dzieci i dorosłych. ANN jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nieswoistej nadreaktywności oskrzeli oraz niezależnym czynnikiem zwiększającym częstość rozwoju astmy, a nie leczony ANN pogarsza przebieg kliniczny astmy (39). Według niektórych koncepcji astmę atopową i ANN uznaje się za jedno schorzenie (rhino-bronchitis) toczące się w różnych piętach dróg oddechowych (12).

W Wielkiej Brytanii Rhodes i wsp. (89) zbadali 100 niemowląt z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób atopowych, a następnie obserwowali przez okres 22 lat. Częstość występowania AZS osiągnęła najwyższą wartość do 1 roku życia i wynosiła 20%, po czym stopniowo spadała do 5% pod koniec badania. W tym samym czasie częstość występowania ANN powoli wzrastała od wartości 3% do 15%. Odsetek rodziców, którzy zaobserwowali świszczący oddech w ciągu pierwszego roku życia wynosił 5% do 40% pod koniec 22 roku życia (89).

Z kolei inni badacze - Gustafsson i wsp. (49) przez okres 7 lat badali grupę 94 dzieci chorych na AZS. Spośród tych dzieci w czasie 8 lat, u 43% wystąpiły objawy astmy, a u 45% objawy ANN. Tylko u 14 osób, które cechowały się

najłagodniejszym przebiegiem AZS, nie rozwinęły się objawy ANN ani astmy. Według autorów nasilenie przebiegu AZS stało się czynnikiem ryzyka następczego ANN oraz astmy, a także korelowało z podwyższonym poziomem całkowitego IgE (49).

W Japoni badaniu poddano grupę 169 dzieci chorych na AZS. Okres obserwacji trwał 4 lata (80). W tym czasie u 51% pacjentów stwierdzono poprawę w zakresie przebiegu AZS, a u 34% choroba ustąpiła. Natomiast u 15% chorych cechujących się najcięższym przebiegiem AZS stwierdzono zwiększone ryzyko rozwoju astmy atopowej. Zaobserwowano też, podobnie jak w powyższych doniesieniach, że wcześniejsze uczulenie na alergeny powietrzno pochodne predysponuje również do wystąpienia objawów astmy (80).

Istnieją także doniesienia literaturowe kwestionujące pojęcie marszu alergicznego. W długoterminowym niemieckim badaniu (German Multicenter Atopy Study) obejmującym 1314 dzieci, stwierdzono, że pacjenci chorzy na AZS są obciążeni zwiększonym ryzykiem rozwoju astmy do 7 roku życia, natomiast osobnicy prezentujący objawy AZS bez dolegliwości o charakterze świszczącego oddechu w pierwszych trzech latach życia, nie wykazują zwiększonego ryzyka rozwoju tej dolegliwości (świszczący oddech) lub nadreaktywności oskrzeli do 7 roku życia. Autorzy sugerują, że AZS i astma są ze sobą powiązane, ale AZS nie predysponuje do rozwoju astmy (54,61). Badacze podkreślają, że wczesne pojawienie się dolegliwości jaką jest świszczący oddech niekoniecznie musi być objawem astmy, gdyż wiele epizodów świszczącego oddechu jest spowodowanych infekcją wirusową lub ma charakter przejściowy (54).

Jednak zdecydowana większość danych literaturowych potwierdza fakt istnienia procesu jakim jest marsz alergiczny. Peroni i wsp. (87) przeprowadzili badanie obejmujące 1402 dzieci w wieku od 3 do 5 lat. U 16,8% stwierdzono objawy alergicznego nieżytu nosa. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż u tych dzieci, w porównaniu z grupą bez objawów ANN, zdecydowanie częściej diagnozowano astmę (21% versus 6,2%), świszczący oddech w ciągu ostatnich 12 miesięcy (25% versus 9,4%), atopowe zapalenie skóry (22,9% versus 13,9%) oraz alergię (29,9% versus 13,7%). Przytoczone powyżej doniesienie literaturowe wskazuje na niezaprzeczalny związek pomiędzy AZS, ANN oraz astmą (87).

Ciekawe obserwacje poczynili Saito i wsp.(94), którzy prowadzili badania nad związkiem pomiędzy ANN a astmą atopową na modelach mysich. Dowiedli oni, że podanie alergenu tylko w obrębie górnych dróg oddechowych myszy indukuje produkcję asIgE oraz powstanie nacieków eozynofilowych w obrębie mysich oskrzeli, pomimo, że cząstki alergenu tam nie docierają. Wyniki powyższego badania wykazują, że reakcja alergiczna tocząca się w obrębie górnych dróg oddechowych może doprowadzić także do alergizacji w obrębie dolnych dróg oddechowych (94).

6.4. Wyniki oceny stanu klinicznego pacjentów po prowokacji na podstawie systemu punktowego według Bousquet'a.

Jak już wcześniej wspomniano, po donosowej aplikacji alergenu u osoby nadwrażliwej można oczekiwać pojawienia się szeregu objawów klinicznych, które dzieli się na objawy główne (nos) oraz towarzyszące (inne narządy), przy czym objawy towarzyszące rejestruje się bardzo rzadko u osób szczególnie wrażliwych. Przebieg i wyniki TPD ocenia się za pomocą metod subiektywnych i obiektywnych. Do subiektywnych metod zalicza się właśnie punktową ocenę objawów zasadniczych i towarzyszących. Wykazano, że taka ocena jest powtarzalna, koreluje dość dobrze z poziomem mediatorów zapalnych w popłuczynach nosowych oraz z dawką podawanego w teście prowokacji donosowej alergenu (41). Opracowano wiele systemów punktowej oceny objawów klinicznych, jednak nie ma jednego, powszechnie zaakceptowanego do oceny przebiegu i wyniku TPD.

Belia i wsp. podał prosty i praktyczny scoring jakościowy oparty na szacowaniu objawów w skali 0-1. W ocenie bierze się pod uwagę swędzenie nosa, kichanie, wyciek wodnisty z nosa, przekrwienie spojówek, gardła, nosa oraz świszczący oddech., przy czym TPD uznaje się za dodatni, gdy chory prezentuje objawy oceniane co najmniej 4 punkty, czyli powyżej 43% możliwych (41).

W niniejszej pracy posłużyliśmy się skalą według Bousquet'a, który opracował scoring ilościowy oparty tylko na ocenie objawów z górnych dróg oddechowych (nos, podniebienie, uszy, spojówki) (13). Dokładny opis skali znajduje

się w rozdziale Materiał i metodyka. Biorąc pod uwagę fakt, że za dodatni wynik próby prowokacyjnej oceniany na podstawie systemu punktowego według Bousquet'a uznaje się co najmniej 5 pkt., w grupie chorych na AZS odnotowano 43,3% dodatnich prób prowokacyjnych (średnio 3,83 pkt.), w grupie pacjentów prezentujących objawy alergicznego nieżytu nosa było ich 85,7% (średnio 7,85 pkt.), a pośród chorych na AZS i ANN 100% pacjentów uzyskało wynik dodatni (średnio 7,66 pkt.). Dla porównania w grupie zdrowych ochotników tylko u jednego pacjenta uzyskano dodatni wynik prowokacji w skali Bousquet'a (6pkt.), co stanowiło 5%. Powyższe dane również zdają się potwierdzać możliwość istnienia ewentualnej nadreaktywności błony śluzowej nosa u pacjentów chorych na AZS z IgE-zależną alergią powietrzno pochodną, o czym świadczy fakt, że aż u 43,3% chorych prezentujących tylko objawy AZS uzyskało dodatni wynik testu prowokacji donosowej ocenianego według skali Bousquet'a.

Ciprandi i wsp. (20,21) stwierdzili, że objawy nosowe, przepływ oraz markery zapalenia (eozynofile, poziomy cytokin) korelują z markerami zapalnymi w dolnych drogach oddechowych oraz z nasiloną objętością wydechową pierwszosekundową (FEV1) (20,21). W kolejnej swojej pracy dowodzi on, że odchylenia w badaniu spirometrycznym można obserwować u chorych na przewlekły ANN bez współistniejącej astmy. Podobnie, jak wielu autorów, podkreśla fakt, że znaczny odsetek pacjentów chorych na ANN, jest predysponowanych do rozwoju astmy, stąd ANN może być pierwszym krokiem w marszu alergicznym, który finalnie prowadzi do ujawnienia się objawów astmy (21). Potwierdza to doniesienia innych autorów o istnieniu u wielu chorych na alergiczny nieżyt nosa nadreaktywności w obrębie dolnych dróg oddechowych (24,85).

6.5. Omówienie wyników zależności pomiędzy badanymi parametrami klinicznymi u chorych na AZS a różnicą wzrostu oporów dla przepływającego powietrza (NAR) po prowokacji oraz pomiędzy badanymi parametrami klinicznymi u chorych na AZS a stanem klinicznym pacjentów po prowokacji ocenianym na podstawie systemu punktowego według Bousquet'a.

Obecnie AZS zalicza się do głównych problemów zdrowotnych w Europie. Szacuje się, że choroba ta dotyczy nawet do 25% populacji dziecięcej, stąd mówi się nawet o „epidemii alergii” (120). Coraz częściej obserwuje się również objawy atopii ze strony górnych i dolnych dróg oddechowych, które mogą dołączyć się w przebiegu AZS. Stanowią one poważny problem terapeutyczny nawet w obecnej dobie postępu wiedzy w zakresie ich leczenia, zwłaszcza w odniesieniu do astmy atopowej (29). Dlatego niezwykle istotne jest, aby AZS rozpoznawane było prawidłowo i możliwie jak najwcześniej oraz by chorzy byli skutecznie i bezpiecznie leczeni.

Stąd jak już wcześniej wspomniano, tematem naszych zainteresowań stała się próba znalezienia kolejnego „ogniwa” łączącego ze sobą choroby z kręgu atopii, a mianowicie czy pacjenci chorzy na AZS, którzy nie prezentują objawów astmy ani ANN, wykazują nadreaktywność błony śluzowej nosa po donosowej prowokacji alergenem.

W oparciu o badanie rynomanometryczne oraz ocenę stanu klinicznego pacjentów po przeprowadzonym TPD na podstawie systemu punktowego według Bousquet’a, udało nam się dowieść istnienia nadreaktywności błony śluzowej nosa u części chorych na AZS.

Kolejnym krokiem w naszym badaniu stała się próba oceny zależności pomiędzy badanymi parametrami klinicznymi oraz różnicą wzrostu oporów dla przepływającego powietrza (NAR) po prowokacji. Stwierdzono znamiennej statystycznie zależność pomiędzy wzrostem NAR (zarówno w metodzie standardowej, jak i w metodzie Bromsa) a stanem klinicznym ocenianym w oparciu o wskaźnik W-AZS w grupie chorych na AZS. Podobną korelację uzyskano pomiędzy wzrostem NAR a W-AZS wśród pacjentów prezentujących objawy AZS i ANN. Natomiast nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności pomiędzy stanem klinicznym chorych ocenianym na podstawie wskaźnika EASI a wzrostem NAR w żadnej z badanych grup. Powyższe wyniki stanowią kolejny argument świadczący o zdecydowanie większej precyzji w ocenie stanu klinicznego chorych na AZS wskaźnika W-AZS, który, jak wcześniej wspomniano, wyraźnie rozgranicza wykwity skórne będące odzwierciedleniem ostrego stanu zapalnego skóry od zmian skórnych charakterystycznych dla procesu przewlekłego. W związku z powyższym, jest on szczególnie polecany do zastosowania w badaniach naukowych, jak również

do monitorowania stanu klinicznego chorych na AZS w trakcie immunoterapii swoistej.

Następnie zbadano zależność pomiędzy badanymi parametrami klinicznymi u chorych na AZS a stanem klinicznym pacjentów po prowokacji ocenianym na podstawie systemu punktowego według Bousquet'a.

Stwierdzono znamiennej statystycznie korelację pomiędzy ilością punktów w skali W-AZS uzyskaną przez wszystkich pacjentów chorych na AZS (grupa 1 i 2b) a stanem klinicznym tych chorych po TPD ocenianym według skali Bousquet'a. Podobnie kształtowała się sytuacja po wyszczególnieniu grupy chorych prezentujących objawy tylko AZS (grupa 1) oraz chorych na AZS i ANN (grupa 2b). W tych wypadkach również uzyskano statystycznie istotne zależności pomiędzy nasileniem stanu zapalnego skóry ocenianego w skali W-AZS a stanem klinicznym chorych po prowokacji w skali Bousquet'a.

Z kolei biorąc pod uwagę wskaźnik EASI jako wykładnik stanu klinicznego chorych na AZS i poddając analizie wszystkie osoby prezentujące objawy AZS, uzyskano słabą korelację pomiędzy EASI a liczbą punktów uzyskaną przez tychże chorych w skali Bousquet'a. Podobnie słabą zależność uzyskano po wyszczególnieniu grupy chorych prezentujących objawy tylko AZS (grupa 1) oraz chorych na AZS i ANN (grupa 2b).

Omawiane powyżej zależności kolejny raz dowodzą przewagi punktowego wskaźnika nasilenia i rozległości stanu zapalnego skóry u chorych na atopowe zapalenie skóry (W-AZS) nad wskaźnikiem EASI.

Z uzyskanych korelacji wnioskować możemy, że występowanie nadreaktywności błony śluzowej nosa częściej obserwuje się u chorych z cięższym przebiegiem AZS, co również może znajdować uzasadnienie w teorii marszu alergicznego. W związku z powyższym u tych chorych w późniejszym okresie życia mogą rozwinąć się objawy alergii ze strony układu oddechowego.

Obserwacje te mogłyby stanowić podstawę do rozważenia leczenia chorych na atopowe zapalenie skóry uczulonych na alergeny powietrzno pochodne metodą immunoterapii swoistej, co oprócz poprawy stanu klinicznego pacjentów w zakresie objawów AZS, obniżyłoby ryzyko rozwoju alergii ze strony innych narządów poza skórą. Jest to skuteczna metoda leczenia chorób alergicznych, pod warunkiem, że stosuje się ją w optymalnych warunkach, tzn. w sytuacjach gdy uczulenie na określony alergen odgrywa dominującą rolę w wywoływaniu objawów

chorobowych. Ważne jest ponadto by wyciąg alergenowy był odpowiednio wysokiej jakości oraz aby podawać go w odpowiedniej dawce (66). Podjęcie leczenia metodą SIT pozwala na zmniejszenie lub ograniczenie objawów chorobowych, wpływa też na progresję chorób alergicznych, a także pozwala ograniczyć zapotrzebowanie na leki.

Zasada działania SIT polega na swoistej ingerencji w podstawowe mechanizmy procesu alergicznego, jest dotychczas jedyną metodą przyczynowego leczenia chorób alergicznych, co jest dodatkowym uzasadnieniem dla jej podjęcia (29).

SIT zapobiega dalszemu postępowi choroby, a jej efekt utrzymuje się po zakończeniu leczenia, co stanowi o zdecydowanej przewadze tej metody nad leczeniem objawowym, w przypadku którego po odstawieniu leku jego działanie ustaje, a choroba rozwija się dalej (29).

Ponadto SIT poprzez wpływ na progresję procesu alergicznego, zmniejsza ryzyko rozwoju astmy u chorych na ANN oraz zapobiega rozszerzaniu się uczulenia na inne alergeny (29). Na podstawie dotychczasowych badań rozważenie SIT zaleca się u pacjentów prezentujących objawy ANN i/lub chorych na astmę atopową uczulonych na alergeny powietrzno pochodne, takie, jak pyłki roślin, roztocza kurzu domowego oraz alergeny pochodzenia zwierzęcego (naskórek i sierść zwierząt) (1,29). Istnieją też nieliczne doniesienia dotyczące skuteczności SIT u pacjentów prezentujących objawy alergicznego zapalenia spojówek związanego z uczuleniem na pyłki roślin (29). Wielu badaczy potwierdziło i udokumentowało skuteczność SIT w odniesieniu do alergenów roztocza kurzu domowego u pacjentów chorych na ANN. Z uwagi na obserwowany w tej sytuacji przewlekły charakter dolegliwości oraz konieczność często stałego pobierania leków przeciwhistaminowych i/lub podawania miejscowych leków przeciwzapalnych wskazane jest rozważenie włączenia SIT. Szczególnym wskazaniem do włączenia leczenia metodą SIT u chorych na ANN jest pojawienie się subklinicznych objawów astmy (np. nocne napady kaszlu, astma wysiłkowa) (29).

Nadal z dużą ostrożnością podchodzi się do zastosowania SIT w leczeniu astmy atopowej. Z danych literaturowych wynika, że metoda ta zastosowana u chorych uczulonych na pyłki traw jest skuteczna w leczeniu astmy pyłkowej, a prowadzona u pacjentów chorych na astmę związaną z alergią powietrzno pochodną w odniesieniu do roztocza kurzu domowego, powoduje złagodzenie objawów (29).

W przypadku alergii na pleśnie nadal pozostaje tematem kontrowersyjnym i wymaga dalszych badań (29).

Ciekawym zagadnieniem jest zastosowanie SIT w przypadku alergii zawodowej związanej z uczuleniem na alergeny pochodzenia zwierzęcego. Problem ten dotyczy weterynarzy, rolników oraz pracowników laboratoriów. W powyższych zawodach z uwagi na niemożliwość wyeliminowania ekspozycji na dany alergen, należy rozważyć SIT (29).

Zastosowanie SIT w leczeniu chorych na AZS budzi coraz mniej kontrowersji i dyskusji. W dostępnym piśmiennictwie znajduje się coraz więcej doniesień na powyższy temat. Jednak uzyskane w niniejszej pracy wyniki wskazujące na istnienie u części chorych na AZS nadreaktywności błony śluzowej nosa wskazują na celowość rozważenia leczenia tych chorych metodą SIT, co zapobiegłoby rozwojowi objawów alergii ze strony układu oddechowego. Czarnecka-Operacz (29) prowadziła kilkuletnie badania nad zastosowaniem immunoterapii w leczeniu chorych na AZS. Dowiodła ona, że SIT jest skuteczną metodą leczenia wybranych przypadków chorych na AZS z udowodnioną IgE-zależną alergią powietrzno pochodną w zakresie alergenów roztocza kurzu domowego, pyłku traw i zbóż oraz pyłku traw, zbóż i bylicy pospolitej. Ponadto skuteczność SIT istotnie przewyższała skuteczność klasycznych metod leczenia atopowego zapalenia skóry, co można było odnotować już po 12 miesiącach jej stosowania (29). Zauważono też, że immunoterapia swoista może wywierać modulujący wpływ na naturalny przebieg procesu zapalenia alergicznego, gdyż w przebiegu 4-letniego leczenia zdecydowanie rzadziej obserwowano objawy alergii ze strony innych narządów poza skórą w porównaniu do chorych leczonych klasycznie (MCO 2000). Autorka pracy podkreśla również wpływ SIT na monitorowane parametry immunologiczne, a mianowicie stwierdziła ona, że SIT prowadziła do wyraźnie zaznaczonej negatywizacji wyników skórnych testów punktowych, obniżenia poziomu zarówno całkowitych, jak i antygenowo swoistych IgE (skierowanych przeciwko odpowiednim alergenom powietrzno pochodnym) w surowicy krwi chorych. Dla porównania, w grupie pacjentów leczonych metodami klasycznymi nie stwierdzono powyższej tendencji ani w przypadku STP, ani zachowania się poziomów cIgE oraz asIgE w surowicy (29).

Glover i Atherton (47) przeprowadzili badanie w warunkach podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo w grupie 24 dzieci chorych na AZS, uczulonych na alergeny

D. pteronyssinus. W okresie pierwszych 8 miesięcy prowadzonego leczenia nie udowodniono przewagi skuteczności szczepionki aktywnej nad placebo, jednak już w drugiej fazie badania (prowadzonej przez kolejne 6 miesięcy) uzyskano znaczną poprawę stanu klinicznego w grupie leczonej aktywną SIT (47).

Na podstawie przytoczonych powyżej wyników badań można stwierdzić, że SIT pozwala na swego rodzaju ingerencję w przebieg marszu alergicznego, czyli niedopuszczenie do naturalnego przebiegu choroby alergicznej, co zdecydowanie zmniejsza ryzyko późniejszych, nieodwracalnych powikłań oraz znacznego obniżenia komfortu życia tych pacjentów. Zatem stwierdzenie w niniejszej pracy istnienia nadreaktywności błony śluzowej nosa u części chorych na AZS z potwierdzoną IgE-zależną alergią powietrzno pochodną skłania również do rozważenia wdrożenia u tych pacjentów immunoterapii swoistej.

Jako alternatywę dla SIT w leczeniu ANN wielu badaczy uważa miejscową donosową immunoterapię (4,6,19,27,42,43,67,72,83,84). Marcucci i wsp. (67) badali skuteczność i bezpieczeństwo miejscowej donosowej immunoterapii w odniesieniu do roztocza kurzu domowego u 32 dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa przez okres 2 lat. Po 18 miesiącach uzyskano zdecydowaną poprawę stanu klinicznego pacjentów w zakresie nieżyty nosa oraz odnotowano znaczną redukcję ilości pobieranych przez nich leków przeciwalergicznym (67). Z uwagi na fakt, że miejscowa donosowa immunoterapia pozwala uniknąć ogólnoustrojowych działań niepożądanych, badacze podkreślają szczególną przydatność tej metody w leczeniu ANN u dzieci (42,67).

6.6. Omówienie wyników zależności pomiędzy badanymi parametrami stanu klinicznego chorych na AZS a poziomem całkowitego IgE w surowicy krwi tych chorych.

W prezentowanym projekcie podjęto próbę oceny zależności pomiędzy badanymi parametrami stanu klinicznego chorych na AZS a poziomem całkowitego IgE w surowicy krwi tych chorych. W naszym badaniu, pomimo występowania tendencji do wyższych surowicznych poziomów całkowitego IgE u pacjentów

chorych na AZS w cięższym stanie klinicznym, nie wykazano ścisłej korelacji z uwagi na brak statystycznej istotności.

Ponadto nie stwierdziliśmy statystycznie istotnej zależności pomiędzy stanem klinicznym chorych ocenianym w oparciu o wskaźnik W-AZS a całkowitym poziomem IgE w surowicy krwi chorych prezentujących tylko objawy AZS, jak również pomiędzy W-AZS a poziomem cIgE w grupie chorych na AZS i ANN. Podobnie nie stwierdzono statystycznie znamiennej korelacji w powyższych grupach chorych posługując się w ocenie stanu klinicznego wskaźnikiem EASI.

7.0. PODSUMOWANIE

Zaprezentowane wyniki badań potwierdzają niezwykle złożoność etiopatogenetyczną AZS oraz wskazują na wiele elementów wymagających dalszych szczegółowych badań, a także podkreślają wielonarządowy charakter procesu zapalenia alergicznego.

Część pacjentów prezentujących objawy AZS z udokumentowaną IgE-zależną alergią powietrzno pochodną oraz z ujemnym wywiadem osobniczym w kierunku innych chorób atopowych po donosowej prowokacji alergenem wykazywała nadreaktywność błony śluzowej nosa potwierdzoną oceną objawów klinicznych w skali punktowej wg Bousquet'a oraz badaniem rynomanometrycznym. Wyniki przedstawione w niniejszej pracy skłaniają do dalszych badań nad zastosowaniem testów prowokacji donosowej jako jednego z narzędzi używanych w celu kwalifikacji chorych na AZS do zastosowania SIT.

Niniejsza praca stanowić będzie zaczątek dalszych badań nad niewątpliwymi powiązaniem pomiędzy AZS i ANN.

8.0 WNIOSKI

1. U chorych na atopowe zapalenie skóry, z IgE-zależną alergią powietrznopochodną często występuje nadreaktywność błony śluzowej nosa w odniesieniu do uczulających alergenów.
2. Istnieje zależność pomiędzy wzrostem oporu dla przepływającego powietrza po prowokacji a stanem klinicznym chorych na atopowe zapalenie skóry, w przypadku zastosowania precyzyjnej skali oceny – W-AZS.
3. Podobna zależność została potwierdzona w przypadku chorych na atopowe zapalenie skóry oraz alergiczny nieżyt nosa.
4. Istnieje istotna zależność pomiędzy stanem klinicznym chorych na atopowe zapalenie skóry oraz przy współistnieniu objawów alergicznego nieżyty nosa a wynikiem testu prowokacji donosowej (przy zastosowaniu skali W-AZS oraz Bousquet'a).
5. Nadreaktywność błony śluzowej nosa u chorych na atopowe zapalenie skóry z IgE-zależną alergią powietrznopochodną dotyczy zwłaszcza przypadków o ciężkim przebiegu i stanowi to kolejny argument przemawiający za rozważeniem immunoterapii swoistej w leczeniu tej grupy chorych.
6. Wskaźnik oceny stanu klinicznego chorych na atopowe zapalenie skóry – EASI jest zdecydowanie mniej precyzyjny w porównaniu ze wskaźnikiem W-AZS i nie można udowodnić istotnych zależności zaplanowanych w niniejszym projekcie badawczym przy jego zastosowaniu.

PIŚMIENNICTWO

1. Abramson M.J., Pur R.M., Weiner J.M.: Allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomised control trias. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 151: 969-974.
2. Akei H.S., Brandt E.B., Mishra A. i wsp.: Epicutaneous aeroallergen exposure induces systemic Th2 immunity that predisposes to allergic nasal responses. *J Allergy Clin Immunol*. July 2006; Volume 118, Number1: 62-69.
3. Akerlund A. Andersson M., Leflein J. i wsp.: Clinical trial design, nasal allergen challenge models, and considerations of relevance to pediatrics, nasal polyposis, and different classes of medication. *J Allergy Clin Immunol* 2005, Volume 115, Number 3: 460-482.
4. Ariano R., Panzani R.C., Chiapella M. i wsp.: Local intranasal immunotherapy with allergen in powder in atopic patients sensitive to *Parietaria officinalis* pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1995 May-Jun; 5 (3): 126-32.
5. Bannister M.J., Freeman S.: Adult-onset atopic dermatitis. *Australas J Dermatol* 2000, 41: 225-228.
6. Bardare M., Zani G., Novembre E. i wsp.: Local nasal immunotherapy with powder extract for Grass pollen induced rhinitis in pediatric ages: a controlled study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1996 Nov-Dec; 6 (6): 359-63.
7. Bauchau V., Durham S.R.: Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy* 2005; 60: 350-353.
8. Becker W., Naumann H.H., Pfaltz C.R.: *Choroby uszu, nosa i gardła*. Wydawnictwo Bel Corp. Warszawa 1999: 207-210.
9. Boulay M.E., Boulet L.P.: The relationships between atopy, rhinitis and asthma: pathophysiological considerations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb; 3 (1): 51-5.
10. Boulet L.P., Torcotte H., Laprise C. i wsp.: Comparative degree and type of sensitization to common indoor and outdoor allergens in subjects with allergic rhinitis and/or asthma. *Clin Exp Allergy*. 1997,27: 52-59.and Allergen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl 86): 8-160.
11. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N.: Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5 Suppl): 147-334.

12. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. i wsp.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl 86): 8-160.
13. Bousquet J., Lebel B., Dhivert H. i wsp.: Nasal challenge with pollen grains, skin-prick tests and specific IgE in patients with grass pollen allergy. *Clin Allergy* 1987; 17: 529-536.
14. Bożek A., Rachowska R., Jarzab J.: Rola atopowych testów płatkowych w diagnostyce alergii na roztocza w badaniu z podwójnie ślełą próbą z użyciem wyciągu z próbek kurzu domowego. *Przegląd Dermatologiczny* 4/91/2004: 299-303.
15. Canonica G.W.: Introduction to nasal and pulmonary allergy cascade. *Allergy* 2002; 57: Suppl. 75: 8-12.
16. Cetinkaya F., Gelen S.A., Kervancioglu E. i wsp.: Prevalance of astma and other allergic diseases in children born after in vitro fertilization. *Allergol Immunopathol (Madr.)*. 2009 Jan-Feb; 37 (1): 11-3.
17. Chang H.H., Tang C.Y., Leong K.P.: Healthy adults demonstrate less skin reactivity to commercial extracts of commonly ingested food than to *D.farinae*. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1999, 17: 175-178.
18. Charman C.R., Morris A.D., Wiliams H.C.: Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol*, 2000, 142: 931-6.
19. Cirila A.M., Sforza N., Roffi G.P. i wsp.: Preseasonal intranasal immunotherapy in birch-alder allergic rhinitis. A double-blind study. *Allergy* 1996 May; 51 (5): 299-305.
20. Ciprandi G., Cirillo I., Vizzaccaro A. i wsp.: Airway function and nasal inflammation in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 891-896.
21. Ciprandi G., Cirillo I., Tosca M.A. i wsp.: Bronchial hyperreactivity and spirometric impairment in patients with perrenial allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133: 14-18.
22. Cheril R., Graeber M., Hanifin I.M. i wsp.: Eczema area and severity index (EASI)- a new tool to evaluate atopic dermatitis. In: *An emerging new drug for the treatment of atopic dermatitis. Clinical Dermatology* 2000, Singapore 1998.
23. Cookson W., Young R.P., Sanford A.J. i wsp.: Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lancet* 1992, 340: 381-384.

24. Corren J.: Allergic rhinitis and asthma: how important is the link?. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Feb; 99 (2): 781-6.
25. Corrigan Ch., Klimek L., Hörman K.: Rhinitis. Illustrated differential diagnosis. The UCB Institute of Allergy, 2001: 1-14.
26. Crockcroft DW, Hargreave FE, O'Byrne PM i wsp.: Understanding allergic asthma from allergen inhalation tests. *Can Respir J Vol* 14 No7 October 2007: 414-418.
27. Cserhati E., Mezei G.: Nasal immunotherapy in pollen-sensitive children. *Allergy* 1997; 52 (33 Suppl): 40-4.
28. Czarnecka-Operacz M.: Rola *Dermatophagoides pteronyssinus* w patomechanizmie atopowego zapalenia skóry. Rozprawa doktorska. *Postępy Dermatologii* 1995, t.XII: 281-318.
29. Czarnecka-Operacz M.: Immunoterapia swoista w leczeniu chorych na atopowe zapalenie skóry. Rozprawa habilitacyjna. Poznań 2000.
30. Czarnecka-Operacz M., Silny W.: Atopowe zapalenie skóry – aktualny stan wiedzy. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2002, t. XIX, 3: 152-160.
31. Czarnecka-Operacz M., Silny W.: Immunological parameters in the sera of patients with atopic dermatitis and airborne allergy treated with allergy vaccines. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2006; 14(1): 8-20.
32. Czarnecka –Operacz M., Silny W.: Specific immunotherapy in atopic dermatitis – Four-year treatment in different age and airborne allergy type subgroups. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2006; 14(4): 230-240.
33. Darsow U., Vieluf D., Ring J.: Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: A randomized, double-blind multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1999, 40: 187-193.
34. Demoly P., Allaert F.A., Lecasble M. i wsp.: Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). *Allergy* 2003; 58: 672-675.
35. Demoly P., Allaert F.A., Lecasble M.: ERASM, a pharmacoepidemiologic survey on management of intermittent allergic rhinitis in every day general medical practice in France. *Allergy* 2002; 57: 546-554.
36. Diepgen T., Blettner M.: Analysis of familia aggregation of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1996, 106: 977-981
37. Durham S.R., Gould H.J., Hamid Q.A.: Local IgE production in nasal allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 128-130.

38. Dymek L., Kurzwa R.: Zarys diagnostyki chorób alergicznych wieku rozwojowego. Warszawa 1996: 10-13
39. Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M.: Alergiczny nieżyt nosa a dolne drogi oddechowe. *Post Dermatol Alergol* 2009; XXVI, 5: 307-309.
40. Emeryk A.: Test prowokacji nosowej (TPN) w praktyce alergologicznej. Część II – Uwarunkowania metodologiczne. *Alergologia Współczesna* 2003; 1 (12): 4-11
41. Emeryk A.: Test prowokacji nosowej (TPN) w praktyce alergologicznej. Część III – metody oceny i interpretacja wyniku TPN. *Alergologia Współczesna* 2003; 2 (13): 25-34
42. Fanales-Belasio E., Ciofalo A., Zambetti G. i wsp.: Intranasal immunotherapy with *Dermatophagoides* extract: in vivo and in vitro results of a double-blind placebo-controlled trial. *Rhinology* 1995; 33 (3): 126-31.
43. Filiaci F., Zambetti G., Romeo R. i wsp.: Non-specific hyperreactivity before and after nasal specific immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1999 Jan-Feb; 27 (1): 24-8.
44. Gliński W., Kruszewski J., Silny W. i wsp.: Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczno-lecznicze w atopowym zapaleniu skóry. Konsensus grupy roboczej specjalistów krajowych ds. dermatologii i wenerologii oraz alergologii. *Postępy Dermatologii i Alergologii XXI*; 2004/6: 265-277.
45. Gliński W., Rudzki E.: *Alergologia dla lekarzy dermatologów*. Czelej, Lublin 2000: 411-483
46. Gliński W.: Patogeneza atopowego zapalenia skóry. *Post Dermatol Alergol*. 2001; 2:75-79.
47. Glover M.T., Atherton D.J.: A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, 22: 440-446.
48. Gotlib T., Samoliński B., Arcimowicz M.: Spontaniczne zmiany drożności nosa, cykl nosowy-klasfikacje, częstość występowania, znaczenie kliniczne. *Otolaryngologia Polska* 2002, LVI,4: 421-425.
49. Gustafsson D., Sjoberg O., Foucard T.: Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis: a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000; 55: 240-245.
50. Hellings P.W., Fokkens W.J.: Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryngology. *Allergy* 2006; 61: 656-664.

51. Hoffjan S., Stemmler S.: On the role of the epidermal differentiation complex in ichthyosis vulgaris, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol.* 2007; 157: 441-449.
52. . Host A., Andrae S., Charkin S. i wsp.: Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003; 58: 559-569.
53. Hytonen M., Sala E.: Nasal provocation test in the diagnosis of occupational allergic rhinitis. *Rhinology*, 1996, 34: 86-90.
54. Illi S., Von Mutius E., Lau S. i wsp.: The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 925-931.
55. Kaszuba S.M., Baroody F.M., deTineo M. i wsp.: Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis. *Arch Intern Med.* 2001 Nov 26; 161 (21): 2581-7.
56. Knox R.B., Suphioglu C., Taylor P. i wsp.: Major Grass pollen allergen Lol P I binds to diesel exhaust particles: implications for asthma and air pollution. *Clin. Exp. Allergy.*, 1997, 27: 246-251.
57. Kruszewski J., Silny W., Mazurek H., Czarnecka-Operacz M.: Testy skórne. W: *Standardy w alergologii. Część I.* The UCB Institute of Allergy, Belgium 2003: 9-29.
58. Kruszewski J.: W 100-lecie określenia- Alergia. *Początki alergologii. Alergia* 4 (26)/2005: 5-9.
59. Kruszewski J.: Historia odczulania swoistego. *Alergia* 3 (25)/2005: 47-52.
60. Krzeski A., Samoliński B.: Standaryzacja badań rynomanometrycznych – zalecenia Międzynarodowego Komitetu Standaryzacji Rynomanometrii. *Otolaryngol Pol.* 1994; 48: 108-111.
61. Lau S., Nickel R., Niggemann B. i wsp.: The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paed Resp Rev* 2002; 3: 265-272.
62. Lee C.H., Chuang H.Y., Shih C.C. i wsp.: Correlation of serum total IgE, eosinophil granule cationic proteins, sensitized allergens and family aggregation in atopic dermatitis patients with or without rhinitis. *J Dermatol.* 2004 Oct.; 31 (10): 784-93.
63. Leung D.Y., Boguniewicz M., Howell M.D. i wsp.: New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 113: 651-7.

64. Lombardi C., Tansini A., Passalacqua G.: Seasonal sensorineural hearing loss associated with allergic rhinitis: a case report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 468-9.
65. Lund V.J., Aaronson D., Bousquet J. i wsp.: International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994; Supplement 19: 5-34.
66. Malling H.J., Weeke B.: Stanowisko Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej. *Immunoterapia. Allergy* 1993, 48 (suppl. 14): 9-35 W: *Medycyna Praktyczna* 1994 (wydanie specjalne)
67. Marcucci F., Sensi L.G., Caffarelli C. i wsp.: Low-dose local nasal immunotherapy in children with perennial allergic rhinitis due to *Dermatophagoides*. *Allergy* 2002; 57: 23-28
68. Martel M.J., Beauchesne M.F., Malo J.L. i wsp.: Maternal Asthma, its Control and Severity in Pregnancy, and the Incidence of Atopic Dermatitis and Allergic Rhinitis in the Offspring. *The Journal of Pediatrics*, November 2009; Vol. 155, No.5: 707-713.
69. Masuyama K., Till S.J., Jacobson M.R. i wsp.: Nasal eosinophilia and IL-5 mRNA expression in seasonal allergic rhinitis induced by natural allergen exposure: effect of topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Oct; 102 (4 Pt 1): 610-7.
70. Melillo G., Bonini S., Cocco G. i wsp.: EAACI provocation tests with allergens. *Allergy* 1997; 52 (suppl. 35): 5-36.
71. Mędrala W., Wolańczyk-Mędrala A.: Diagnostyka chorób alergicznych in vitro. W: *Choroby alergiczne i astma*. Red.: Małolepszy J. Volumed, Wrocław 1996: 483-488.
72. Motta G., Passali D., De Vincentiis I. i wsp.: A multicenter trial of specific local nasal immunotherapy. *Laryngoscope*. 2000 Jan; 110 (1): 132-9
73. Mullol J., Valero A., Alobid I. i wsp.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Update (ARIA 2008). The Perspective From Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008; Vol. 18 (5): 327-334.
74. Mungan D., Sin B.A., Celik G. i wsp.: Atopic status of an adult population with active and inactive tuberculosis. *Allergy Asthma Proc* 2001,22: 87-91.
75. Mygind N., Dahl R., Pedersen S. i wsp.: *Alergologia*. Wydanie I polskie pod redakcją J.Kruszewskiego i W.Silnego. Urban i Partner 1998: 111-114

76. Naclerio R.M., Adkinson N.F. Jr., Moylan B. i wsp.: Nasal provocation with allergen induced a secondary serum IgE antibody response. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Oct; 100 (4): 505-10.
77. Nelson H.: Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* Volume 119, Number 4, April 2007: 872-880.
78. Nicolaou N., Siddique N., Custovic A.: Allergic disease in urban and rural populations: increasing prevalence with increasing urbanization. *Allergy* 2005; 60 (11): 1357-1360.
79. Nizankowska-Migilnicka E., Bochenek G., Mastalerz L. i wsp.: EACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62:1111-8.
80. Ohshima Y., Yamada A., Hiraoka M. i wsp.: Early sensitization to house dust mite is a major risk factor of subsequent development of bronchial asthma in Japanese infants with atopic dermatitis: results of a 4-year followup study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 265-270.
81. Okubo K., Nagakura T.: Anti-IgE Antibody Therapy for Japanese Cedar Pollinosis: Omalizumab Update. *Allergology International.* 2008; 57: 205-209.
82. Oldenbeuving N.B., KleinJan A., Mulder P.G. i wsp.: Evaluation of an intranasal house dust mite provocation model as a tool in clinical research. *Allergy* 2005; 60: 751-759.
83. Palma-Carlos A.G., Palma-Carlos M.L., Spinola Santos A. i wsp.: Local and systemic immunotherapy in nasal allergy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999 Oct 5; 49 Suppl 1: 207-11.
84. Passalacqua G., Albano M., Ruffoni S. i wsp.: Nasal immunotherapy to Parietaria: evidence of reduction of local allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Aug; 152 (2): 461-6.
85. Pelikan Z.: Asthmatic Response Induced by Nasal Challenge with Allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 148: 330-338.
86. Pereira C., Valero A., Loureiro C. i wsp.: Iberian study of aeroallergens sensitization in allergic rhinitis. *Allerg Immunol.* 2006; 38: 186-194.
87. Peroni D.G., Piacentini G.L., Alfonsi L. i wsp.: Rhinitis in pre-school children: prevalence, association with allergic diseases and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1349-1354.

88. Riechelmann H., Bachert C., Goldschmidt O. i wsp.: Test prowokacji donosowej w chorobach górnych dróg oddechowych. *Laryngorhinootologie* 2003; 82: 183-8. (+)
89. Rhodes H.L., Sporik R., Thomas P. i wsp.: Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 720-725.
90. Rudzki E.: Alergeny. *Medycyna Praktyczna* 2003,3: 70-199.
91. Rudzki E., Samochocki Z., Litewska D. i wsp.: Clinical features of atopic dermatitis and family history of allergy. *Allergy* 1991, 46: 125-128
92. Rystedt I.: Prognostic factors in atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol* 1985, 3: 206-213.
93. Sacre Hazouri JA.: Allergic rhinitis. Coexistent disease and complications. A review and analysis. *Rev Alerg Mex.* 2006 Jan-Feb; 53 (1): 9-29.
94. Saito H., Matsumoto K., Denburg A.E. i wsp.: Pathogenesis of murine experimental allergic rhinitis: a study of local and systemic consequences of IL-5 deficiency. *J Immunol* 2002; 168: 3017-3023.
95. Samochocki Z., Owczarek W., Zabielski S.: Czy atopowe testy płatkowe zwiększają częstość wykrywania nadwrażliwości na aeroalergeny u chorych na atopowe zapalenie skóry. *Przegląd Dermatologiczny* 6/92/2005: 421-427.
96. Samoliński B., Janczewski G.: Nieżyty nosa. Wydawnictwo naukowe „Scholar”. Warszawa 2000.
97. Samoliński B., Świerczyński Z., Krzeski A.: Współczesne zasady klasyfikacji nieżytów nosa. *Otolaryngol Pol* XXXX: 6-17.
98. Samoliński B., Krzeski A., Nyckowska A.: Zasady badania drożności jam nosowych techniką rynomanometrii aktywnej. *Otolaryngol Pol* 1994; 48: 92-107.
99. Samoliński B., Gotlib T.: Swoiste donosowe testy prowokacyjne w rozpoznawaniu alergii. *Pol. Merk. Lek.*, 2003, XIV, 84: 548-552.
100. Schuttelaar M.L.A., Kerkhof M., Jonkman M.F. i wsp.: Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma, hay fever and the interaction with cat exposure. *Allergy* 2009; 64: 1758-1765.
101. Semik-Orzech A., Gąsior G., Barczyk A. i wsp.: Próby prowokacyjne donosowe w diagnostyce alergicznego nieżyty nosa. *Wiadomości Lekarskie* 2006, LIX, 5-6: 396-402.

102. Settipane R.J., Hagy G.W., Settipane G.A.: Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow up study of college students. *Allergy Proc* 1994; 15: 21-5.
103. Shaaban R., Zureik M., Soussan D. i wsp.: Allergic rhinitis and onset of bronchial hyperresponsiveness: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Oct 1; 176 (7): 659-66.
104. Sibbald B., Rink F.: Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991, 46, 895
105. Silny P., Czarnecka-Operacz M., Silny W.: Evaluation of skin prick tests and serum concentration of antigen specific immunoglobulin E in patients with atopic dermatitis sensitive to air allergens in relation to the type of sensitizing allergens and seasonal course of the disease. *Pol Merkur Lekarski*. 2005; 18: 544-548.
106. Silny W., Czarnecka-Operacz M., Silny P.: Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of children and youngsters suffering from atopic dermatitis. Part III. Serum concentrations of selected immunologic parameters. *Wiadomości Lekarskie* 2005; 58 (5-6): 287-94.
107. Silny W., Czarnecka-Operacz M., Gołębka E. i wsp.: Punktowy wskaźnik oceny stanu klinicznego chorych na atopowe zapalenie skóry. *Przegl Dermatol* 1999,3: 215-222.
108. Silny W., Czarnecka-Operacz M.: Testy skórne w diagnostyce chorób alergicznych. *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2001, t.XVIII,2: 80-84.
109. Simpson E.L., Hanifin J.M.: Atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, Volume 53, Number 1, July 2005: 115-128.
110. Somos Z., Schneider I.: Serum and secretory immunoglobulins in atopic dermatitis. *Orv Hetil* 1993, 134: 1359-1361.
111. Spergel J.M., Paller A.S.: Atopic dermatitis and atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 118-127.
112. Spergel J.M.: Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005, 5: 17-21.
113. Sporik R., Holgate S.T., Platts-Mills T.A.: Exposure to house dust mite allergen (Der p1) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Eng J Med*, 1999: 323,502
114. Śpiewak R.: Spór o miejsce rynomanometrii we współczesnej diagnostyce czynnościowej górnych dróg oddechowych. *Otolaryng Pol.*, 1997, LI, 4:377-383. (+)

115. Teresiak E., Czarnecka-Operacz M.: Neurogeny stan zapalny skóry – aktualny stan wiedzy. *Post Dermatol Alergol.* XXII; 2005/1: 38-45.
116. Teresiak E., Czarnecka-Operacz M.: Udział substancji P, naczynioaktywnego peptydu jelitowego oraz czynnika wzrostu nerwów w patogenezie stanu zapalnego wybranych dermatoz. *Post Dermatol Alergol.* XXII; 2005/4: 183-188.
117. Terreehorst I., Oosting A.J., Tempels-Pavlica Z. i wsp.: Prevalence and severity of allergic rhinitis in house dust mite-allergic patients with bronchial asthma or atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1160-1165.
118. Togias A.: Mechanistic features of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 559-604.
119. Tomaszewska A., Raciborski F., Samel-Kowalik P. i wsp.: Częstość występowania alergicznego nieżytu nosa w wybranych regionach Polski. Analiza miasto – wieś. *Otolaryngologia Polska* 2007, LXI, 4:550-553.
120. Torres-Borego J., Molina-Teran A.B., Montes-Mendoza C.: Prevalence and associated factors of allergic rhinitis and atopic dermatitis in children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2008 Mar-Apr; 36 (2): 90-100.
121. Tworek D., Czerwińska K., Kupryś-Lipińska I. i wsp.: Roztocze spizarniane jako czynnik etiologiczny przewlekłego alergicznego nieżytu nosa. *Postępy Dermatologii i Alergologii* XXVI; 2009/4: 175-179.
122. Valdesoiro L., Bosque M., Marco M.T. i wsp.: Allergic rhinitis and bronchial hyperreactivity. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2004 Nov-Dec; 32 (6): 340-3.
123. Van Hoecke H., Vastesaegeer N., Dewulf L. i wsp.: Classification and management of allergic rhinitis patients in general practice during pollen season. *Allergy* 2006; 61: 705-711.
124. Van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G. i wsp.: Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55: 116-134.
125. Vinas Domingo M., Cordona Dahl V., Marin Molina A.M. i wsp.: Atopic dermatitis. Allergological characteristics and association with respiratory disease. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004, 32: 28-35.
126. Zabłotna M., Nedoszytko B., Wilkowska A. i wsp.: Związek polimorfizmu 181 Ile/Leu podjednostki beta receptora o wysokim powinowactwie do IgE z atopowym zapaleniem skóry. *Post Dermatol Alergol* 2007; XXIV,1:11-15.

STRESZCZENIE

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest zapalną dermatozą świądową, charakteryzującą się przewlekłym i nawrotowym przebiegiem, w której proces chorobowy dotyczy naskórka i skóry właściwej. Charakteryzuje się typową lokalizacją i morfologią zapalnych zmian skórnych, silnym świądem oraz częstym współistnieniem innych chorób atopowych u pacjenta i jego rodziny.

Kolejną ciekawą chorobą atopową jest alergiczny nieżyt nosa (ANN) definiowany jako przewlekły proces zapalny, najczęściej IgE-zależny, wywołany działaniem licznych alergenów powietrzno pochodnych. Schorzenie to przebiega z obecnością charakterystycznych komórek zapalnych (komórki dendrytyczne, mastocyty, limfocyty, eozynofile, neutrofile) w błonie śluzowej i w warstwie podśluzowej, które biorą udział w kolejnych fazach miejscowej reakcji alergiczno-zapalnej i kształtują kliniczny obraz choroby.

Spośród innych chorób z kręgu atopii należy wymienić także alergiczny nieżyt spojówek oraz astmę atopową. U osób obciążonych atopią należy brać pod uwagę wystąpienie tzw. marszu alergicznego, który wiąże się z odmienną manifestacją narządową choroby atopowej w zależności od wieku.

Głównym celem pracy była próba wykazania istnienia nadreaktywności błony śluzowej nosa w grupie chorych na AZS z udokumentowaną alergią powietrzno pochodną oraz ujemnym wywiadem osobniczym w kierunku innych chorób atopowych. Cel ten realizowany był poprzez przeprowadzenie testów prowokacyjnych donosowych (TPD) w grupie chorych na AZS, a następnie porównanie ich z wynikami uzyskanymi w grupie chorych na ANN oraz w grupie zdrowych ochotników w oparciu o pomiary oporów przepływu powietrza w drogach nosowych metodą rynomanometrii aktywnej przedniej oraz ocenę nasilenia reakcji po prowokacji według punktowej skali Bousquet'a. Ponadto dokonano oceny zależności pomiędzy stanem klinicznym chorych na AZS a zmianami oporów w drogach nosowych po TPD oraz stopniem nasilenia reakcji po TPD według skali punktowej Bousquet'a.

Badaniu poddano 30 chorych na AZS z udokumentowaną IgE-zależną alergią powietrzno pochodną oraz 30 chorych na ANN (w tym 9 osób prezentujących objawy ANN i AZS). Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych ochotników.

W grupie chorych prezentujących objawy AZS dokonano oceny stanu klinicznego w zakresie nasilenia i rozległości stanu zapalnego skóry przy zastosowaniu dwóch niezależnych systemów, a mianowicie wskaźnika W-AZS oraz EASI.

W badanych grupach przeprowadzono diagnostykę alergologiczną obejmującą STP z zestawem alergenów powietrzno pochodnych, oznaczenie poziomu cIgE oraz poziomu asIgE w surowicy krwi metodą CAP SYSTEM FEIA skierowanych przeciwko wybranym alergenom powietrzno pochodnym.

U wszystkich badanych pacjentów oraz zdrowych ochotników przeprowadzono TPD z wybranym alergenem. Oceny wyniku TPD dokonywano w oparciu o skalę punktową wg Bousquet'a opisującą objawy z górnych dróg oddechowych.

U każdego pacjenta przed i po przeprowadzonym TPD wykonano rymanometrię aktywną przednią w celu oznaczenia oporu dróg nosowych dla przepływającego powietrza (Nasal Airway Resistance – NAR). Do badania wykorzystano rinomanometr Rhinotest 500.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono wzrost NAR po TPD w każdej z badanych grup, przy czym w przypadku chorych na ANN i AZS był on najwyższy i wyraźnie odbiegał od wyników uzyskanych w pozostałych grupach badanych. Jednak na szczególną uwagę zasługuje wzrost NAR po prowokacji w grupie chorych na AZS z ujemnym wywiadem osobniczym w kierunku innych chorób atopowych. Powyższy wynik może dowodzić istnienia nadreaktywności błony śluzowej nosa u niektórych osobników chorych na AZS, którzy dotychczas nie zaprezentowali objawów AZS.

W oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjentów po TPD na podstawie skali Bousquet'a w grupie chorych na AZS odnotowano 43,3% dodatnich wyników prób prowokacyjnych. Stwierdzono ponadto znamiennej statystycznie zależność pomiędzy wzrostem NAR a stanem klinicznym chorych na AZS ocenianym na podstawie wskaźnika W-AZS. Natomiast nie stwierdzono statystycznie istotnej korelacji pomiędzy wzrostem NAR a stanem klinicznym chorych na AZS ocenianym na podstawie skali EASI. Udowodniono również zależność pomiędzy badanymi parametrami stanu klinicznego chorych na AZS (W-AZS, EASI) a stanem klinicznym tych chorych po TPD ocenianym na podstawie systemu punktowego wg Bousquet'a.

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy skłaniają do dalszych badań nad zastosowaniem testów prowokacji donosowej jako jednego z narzędzi używanych w celu kwalifikacji chorych na AZS do leczenia metodą immunoterapii swoistej.

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a chronic and recurrent inflammatory itchy dermatosis which involves in pathologic process both epidermis and dermis. It is characterized by typical locality and morphology of skin lesions, severe itching and frequent coexistence of other atopic diseases in patient or his family members.

Another intriguing atopic disease is allergic rhinitis (AR) defined as a chronic, inflammatory process, usually IgE dependend, triggered by numerous aeroallergens. Pathognomonic for this condition is presence in a mucous membrane and submucousal laer of specific inflammatory cells (dendritic cells, mastocytes, lymphocytes, eosinophils, neutrophils), which take part in consecutive phases of local allergeo-inflammatory reaction and form clinical record of disease. Among others common atopic disorders there is allergic conjunctivitis and atopic asthma. In individuals affected by an atopy should be considered occurrence of “allergic march”, which is different, age-dependent, organ manifestation of atopic disease.

The primary aim of the trial was an attempt to demonstrate a presence of nasal hypersensitivity at atopic dermatitis patients with documented airborne allergy and negative history for others atopic diseases. Nasal provocation tests (NPT) were performed in a group of AD patients, evaluating measurement of nasal airway resistance (NAR) in active anterior rhinomanometry and post-challenge reaction assessed in Bousquet scale and comparing results with those obtained in AR patients and healthy volunteers. Moreover was carried out correlation analysis of AD patients' clinical condition and change of NAR and degree of reaction assessed in Bousquet scale after NPT.

The study was conducted on a group of 30 AD individuals with documented IgE-dependent airborne allergy and on 30 AR patients (in which 9 were presenting symptoms of both AD and AR). Control group consisted of 20 healthy volunteers.

Clinical condition regarding severity and extension of skin lesions in all AD patients were evaluated using two independent systems: W-AZS index and EASI.

In the evaluated populations allergological diagnostics comprising SPT with set of aeroallergens and measurement of serum cIgE and asIgE level against chosen aeroallergens using CAP SYSTEM FEIA were performed.

All patients and healthy volunteers undergone NPT with specific allergen. Results of challenge test were assessed by Bousquet scale that describes upper airway symptoms. Moreover, before and after NPT, using Rhinotest 500 there was performed active anterior rhinomanometry in order to measure NAR.

Based on obtained results it was observed an increase of NAR after NPT in all studied groups, furthermore in patient affected both by AD and AR that rise was the most prominent and significantly differed in comparison to other groups. However worth of notice was a post-challenge increase of NAR in AD with negative history for other atopic diseases. This outcome may establish the presence of nasal hypersensitivity in some AD individuals, which previously did not show symptoms of AR.

Based on Bousquet scale evaluation of clinical condition of AD patients after NPT showed 43,3% of positive challenge tests. Moreover it was demonstrated statistically significant correlation between NAR increment and clinical condition of AD patients assessed with W-AZS index. Whereas it has not been observed similar statistically relevant dependence between NAR rise and clinical condition based on EASI scale. It was also proved a significant relationship between studied parameters of AD patients (W-AZS, EASI) and their clinical condition after NPT evaluated with Bousquet scale.

Presented results may inspire to further investigation on apply of NPT as a tool used in qualification of AD patients to treatment with method of specific immunotherapy.